

Aus der Kinderklinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin
Kaiserin Auguste Victoria Haus
(Direktor: Prof. Dr. H. Helge)

**SCHILDDRÜSENFUNKTION
BEI NEUGEBORENEN UND IHREN MÜTTERN
NACH PVP-JOD-EXPOSITION
VOR UND WÄHREND DER GEBURT**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Dagmar I'Allemand
aus Berlin

1904



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546612_0049

Aus der Kinderklinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin
Kaiserin Auguste Victoria Haus
(Direktor: Professor Dr. H. Helge)

SCHILDDRÜSENFUNKTION BEI NEUGEBORENEN UND IHREN MÜTTERN

NACH PVP-JOD-EXPOSITION VOR UND WÄHREND DER GEBURT

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Dagmar l'Allemand aus Berlin

Referent: Prof. Dr. H. Helge

Korreferent: Prof. Dr. H. Schleusener

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 4.4.1984

Inhaltsverzeichnis

Seite

	Abkürzungen	6
	Anmerkung zu den Maßeinheiten	7
1.	<u>Einleitung</u>	8
1.1.	Überblick zur Schilddrüsenfunktion	8
1.1.1.	Entwicklung und Funktion der Schilddrüse beim Feten und Neugeborenen	8
1.1.2.	Schilddrüsenfunktion Schwangerer am Geburtstermin	14
1.2.	Störungen der Schilddrüsenfunktion im Neugeborenenalter	15
1.3.	Neugeborenen-Screening auf Hypothyreose	18
1.4.	Schilddrüsenfunktion bei Jodüberschuß	18
1.4.1.	Mechanismus der Jodwirkung auf die Schilddrüse bei Erwachsenen	18
1.4.2.	Einfluß von übermäßiger Jodzufuhr auf die Schilddrüsenfunktion im Neugeborenenalter	22
1.5.	Aufgabenstellung	23
2.	<u>Patienten und Methodik</u>	24
2.1.	Labormethoden	24
2.1.1.	Jodbestimmungen in Urin, Serum und Muttermilch	24
2.1.2.	Radioimmunologische Hormonbestimmungen	26
2.1.2.1.	Thyreotropin-Bestimmung (TSH-RIA)	26
2.1.2.2.	Thyroxin-Bestimmung (T4-RIA)	29
2.1.2.3.	Bestimmung des freien Thyroxin (FT4-RIA)	30
2.1.2.4.	Trijodthyronin-Bestimmung (T3-RIA)	31
2.1.2.5.	Bestimmung des reverse Trijodthyronin (rT3-RIA)	33
2.1.3.	Festlegung von Grenzbereichen der Schilddrüsenparameter zum Ausschluß einer Hypothyreose im Neugeborenenalter	35

	<u>Seite</u>
2.2.	PVP-Jod 37
2.2.1.	Chemisch-physikalische Eigenschaften 37
2.2.2.	Klinische Anwendung als perinatale Infektionsprophylaxe 38
2.3.	Patienten 39
2.3.1.	Prospektive Untersuchung 39
2.3.1.1.	PVP-Jod-exponierte Neugeborene und Mütter 39
2.3.1.1.1.	Abschätzung der durchschnittlich zugeführten Jodmenge 39
2.3.1.1.2.	Klinische Daten 40
2.3.1.2.	Neugeborene und Mütter der Kontrollgruppe 41
2.3.1.3.	Probengewinnung und Untersuchungsprogramm 42
2.3.2.	Retrospektive Untersuchung: Einfluß der Jodkontamination auf das Neugeborenen-Hypothyreose-Screening 43
2.3.2.1.	Gruppe I: Hyperthyreotropinämie im Hypothyreose-Screening 44
2.3.2.2.	Gruppe II: Kontrollgruppe 44
2.3.2.3.	Probengewinnung 45
2.4.	Statistische Auswertung 45
3.	<u>Ergebnisse</u> 47
3.1.	Ergebnisse der prospektiven Untersuchung 47
3.1.1.	Jod in Urin, Serum und Muttermilch 47
3.1.2.	Thyreotropin 53
3.1.3.	Thyroxin 58
3.1.4.	Freies Thyroxin 62
3.1.5.	Trijodthyronin 64
3.1.6.	Reverse T3 66
3.1.7.	Einzelbeobachtungen und Vergleich mit klinischen Daten 70
3.2.	Ergebnisse der retrospektiven Untersuchung 76
3.2.1.	Jod-Analysen in Urinproben aus dem Neugeborenen-Screening 76
3.2.2.	Kontrolluntersuchungen der Hyperthyreotropinämie 79

	<u>Seite</u>
4. <u>Diskussion</u>	80
4.1. Diskussion der Methoden	80
4.2. Betrachtung zur Jodresorption bei der vaginalen Infektionsprophylaxe	82
4.3. Diskussion der Schilddrüsenparameter	84
4.4. Pathogenese der jodinduzierten Hypothyreose im Neugeborenenalter	86
4.5. Transiente Hypothyreose und Abhängigkeit vom klinischen Zustand	88
4.6. Betrachtung zur Inzidenz der Jodkontamination bei Neugeborenen im Hypothyreose-Screening	89
4.7. Folgerung für die Anwendung jodhaltiger Desinfektionsmittel im Neugeborenenalter	90
5. <u>Zusammenfassung</u>	91
6. <u>Literaturverzeichnis</u>	93
7. <u>Anhang</u>	110
Danksagung	
Lebenslauf	

Abkürzungen

ANS	8-Anilino-1-Naphthol-Sulfonsäure
B	gebundener Anteil
B ₀	Nullbindung
BSA	bovine serum albumine
cpm	counts per minute
DIT	Dijodthyrosin
GA	Gestationsalter
h	Stunde
LATS	long acting thyroid stimulator
m	Median
MIT	Monojodthyrosin
n	Anzahl
p	Signifikanzwahrscheinlichkeit
PVP-J:	Polyvinylpyrrolidon-Jod, Povidon-Jod, Betadine ^R , Betaisodona ^R , Braunol ^R
r	Korrelationskoeffizient
r _n	Spannweite (range)
reverse T3	3,3',5'-Triiodothyronine, rT3
RIA	Radioimmunoassay
s	Standardabweichung
SSW	Schwangerschaftswoche
t	Zeit
TBG	Thyroxin-bindendes Globulin
TG	Thyreoglobulin
T3	3,5,3'-Trijodthyronin
T4	Thyroxin, 3,5,3',5'-Tetrajodthyronin
TRH	thyrotropin -releasing hormone
TSH	thyroid-stimulating hormone, Thyreotropin
VK	Variationskoeffizient
$\bar{x}$	Mittelwert

Anmerkung zu den Maßeinheiten:

Die Maßeinheiten des Système International (Mol/Liter) haben sich noch nicht in allen Bereichen durchgesetzt; üblicherweise erfolgt die Angabe der Hormonkonzentrationen in der Kinderklinik der Freien Universität Berlin in Gramm/Liter bzw. Gewichtseinheit/Volumeneinheit. Um der Umstellung auf SI-Einheiten gerecht zu werden, sind die Ergebnisse, soweit es die Übersichtlichkeit zuließ, in Text, Abbildungen und Tabellen in beiden Maßeinheiten angegeben oder in den Tabellen des Anhangs, ebenfalls in beiden Maßeinheiten, gesondert aufgeführt.

1. Einleitung

Das 1980 offiziell in allen Ländern der Bundesrepublik eingeführte Neugeborenen Screening auf Hypothyreose ermöglichte nicht nur die frühzeitige Erfassung und Therapie der angeborenen Schilddrüsenunterfunktion, sondern auch, dank der großen Zahl an Untersuchungen, den Erwerb neuer Kenntnisse über die Besonderheiten der kindlichen Schilddrüsenfunktion. Die Anwendung jodhaltiger Hautdesinfektionsmittel und deren unerwartete Einflüsse auf die Schilddrüsenfunktion des Neugeborenen warfen die Frage auf, ob Feten und Neugeborene auf Jodzufuhr anders reagieren als Erwachsene, und gaben Anlaß zur Durchführung der vorliegenden Untersuchung. Vor der Darlegung der im einzelnen zu untersuchenden Fragen sollen die folgenden Abschnitte eine Einführung in die Thematik geben.

1.1. Überblick zur Schilddrüsenfunktion

1.1.1. Entwicklung und Funktion der Schilddrüse beim Feten und Neugeborenen

Die Ontogenese der Schilddrüse und der übergeordneten Organe Hypophyse und Hypothalamus ist vom mütterlichen Schilddrüsenstoffwechsel unabhängig; weder die Schilddrüsenhormone noch TSH können die Placenta in nennenswerter Menge passieren (Übersicht bei Fisher 1977; Dussault 1980a).

Im Tierversuch gehen mütterliches wie exogen zugeführtes TRH auf den Feten über (Kajihara 1972, Azukizawa 1976) und können bei ihm zu gesteigerter TSH-Sekretion führen (D'Angelo 1971, Klein 1980). TRH nimmt aber auf die morphologische und funktionelle Entwicklung des Schilddrüsen Systems während der Fetalperiode wahrscheinlich keinen Einfluß (Tonooka 1978, Theodoropoulos 1979a, Strbak 1981).

Die embryonale Entwicklung von Schilddrüse und Hypophysenvorderlappen, d.h. deren Anlage und funktionelle Reifung bis zur Hor-

monsekretion, vollzieht sich bereits vor der 12. Gestationswoche. Sowohl TSH als auch T4 werden dann im fetalen Serum nachweisbar (Abb. 1.1).

Die histologische Reifung des Hypothalamus und des Portalkreislaufes findet im 2. Trimenon statt, und es kommt zur TRH-Sekretion.

Zwischen der 20. und 28. Schwangerschaftswoche erfolgt ein steiler Anstieg der TSH-Konzentration im Serum auf 15 $\mu\text{E/ml}$ und in der Folge auch des T4-Spiegels auf etwa 9 $\mu\text{g/dl}$ (Werte nach Oddie 1977).

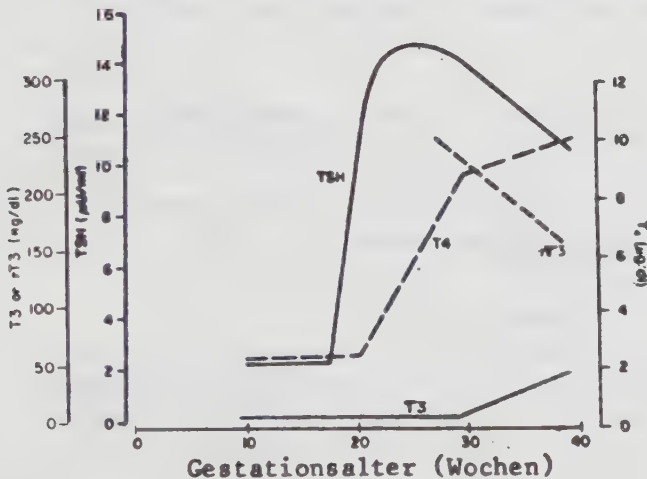


Abb. 1.1: Serumkonzentrationen von TSH, T4, T3 und rT3 beim menschlichen Feten (nach Fisher 1981)

Ab der 28. Schwangerschaftswoche wird ein niedriger Spiegel des T3 im Serum meßbar (0,2 ng/ml), und er bleibt bis zur Geburt im - verglichen mit dem reifen Schilddrüsenmetabolismus - hypothyreoten Bereich. Reverse T3, das 3,3',5'-Dejodierungsprodukt der peripheren T4-Konversion, welches keine Stoffwech-

selaktivität besitzt, ist dagegen in hohen Konzentrationen (2,5 ng/ml) vorhanden (Chopra 1975b, Burman 1976, Isaac 1979, Meinhold 1979).

Das T3/rT3-Verhältnis spricht für eine während der intrauterinen Entwicklung herabgesetzte 3,5,3'-Dejodaseaktivität, durch die ebenfalls peripher, hauptsächlich in der Leber sowie in der Niere, T4 zu T3 umgewandelt wird (Chopra 1975a).

Obwohl die Monodejodasen noch nicht haben isoliert werden können, gilt die Existenz zweier voneinander unabhängiger enzymatisch gesteuerter Abbauege des T4 zu T3 bzw. rT3 als gesichert; die Regulation kann durch den pH-Wert und Faktoren wie Hunger und Krankheit beeinflusst werden (Köhrle 1982).

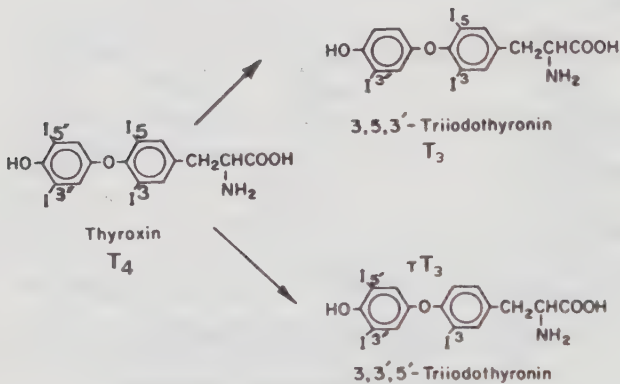


Abb. 1.2 Monodejodierung von Thyroxin

In der weiteren Entwicklung der Schilddrüsenfunktion folgt bis zur Geburt (Abb. 1.1) ein mäßiger Anstieg des T4 auf durchschnittlich 11,5 µg/dl und des T3 auf 0,5 ng/ml, während die TSH-Konzentration auf etwa 10 µE/ml zurückgeht (Oddie 1977, Prate 1980).

Nach der 35. Schwangerschaftswoche ist der Anstieg des freien T4 jedoch nicht mehr signifikant (Klett 1979b, Klein 1982), und

die Zunahme der Gesamt-T4-Konzentration wird zu einem Teil der Vermehrung des TBG-Pools während der letzten Phase der Gestation zugeschrieben.

Neuere Untersuchungen zeigen, daß es offensichtlich erst gegen Ende des 3. Trimenons zur Reifung der negativen feedback-Regulation innerhalb des fetalen Schilddrüsenregelkreises kommt; die FT4/TSH- und FT3/TSH-Quotienten sind in der 26. Schwangerschaftswoche niedriger als bei Erwachsenen und steigen bis zum Ende der Gestation an (Klein 1982). Als Ursache werden eine mangelnde Empfindlichkeit der fetalen Schilddrüse gegenüber der TSH-Stimulation oder der Hypophyse gegenüber den Schilddrüsenhormonen (Melmed 1979) diskutiert. Es ist auch nicht geklärt, welche Rolle der TRH-Sekretion überhaupt (Strbak 1981) und der möglicherweise noch bestehenden Unterfunktion des Hypothalamus am Ende der Schwangerschaft (Roti 1981) zukommen. Untersuchungen des Schilddrüsenregelkreises bei neugeborenen Ratten konnten belegen, daß die vollständige Entwicklung und Ausreifung der neuroendokrinen Kontrolle der Schilddrüsenfunktion erst nach der Geburt abgeschlossen ist (Krulich 1976), beim menschlichen Neugeborenen vermutlich in der 4. Woche post partum (Fisher 1977).

Nach der Entbindung kommt es beim Neugeborenen im Verlauf der 1. Lebensstunde zu einer kräftigen TSH-Ausschüttung auf ungefähr 70 bis 90 $\mu\text{E/ml}$ (Fisher 1969, Czernichow 1971, Klein 1979), bei der die Kühle der Umgebung und das Durchtrennen der Nabelschnur eine Rolle spielen. Innerhalb von 48 bis 72 Stunden erreicht der TSH-Spiegel wieder niedrigere Werte von 6 bis 10 $\mu\text{E/ml}$ (Abb. 1.3). Dieser TSH-peak erzeugt physiologischerweise eine in den ersten Lebenstagen gesteigerte Schilddrüsenfunktion.

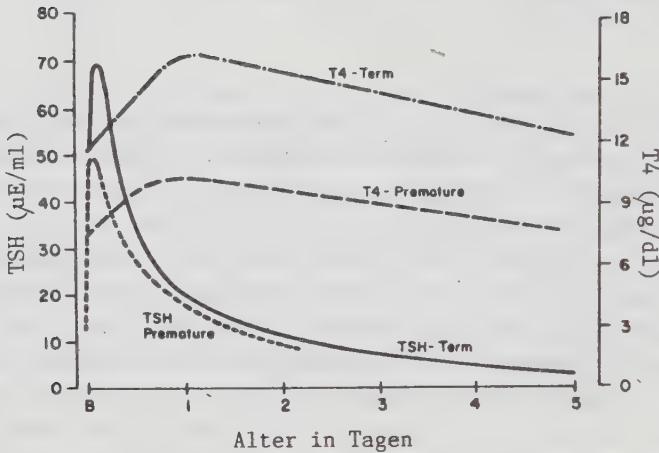


Abb. 1.3: Verlauf der TSH- und T4-Spiegel bei menschlichen Neu- und Frühgeborenen während der ersten Lebenstage;
B = Geburt (Fisher 1981)

Die Schilddrüsenhormonspiegel sind am höchsten nach 24 Stunden, T4:16 $\mu\text{g/dl}$, T3:3,5 ng/ml (Mittelwerte nach Abuid 1973, Erenberg 1974, Klett 1979a), und fallen dann, T3 innerhalb von 2 Tagen, T4 langsam über Wochen, ab (Abb. 1.3 und 1.4). Es kommt bereits ab der Durchtrennung der Nabelschnur zu einem von der TSH-Sekretion unabhängigen T3-Anstieg, der nach 4 Stunden das Drei- bis Vierfache der pränatalen T3-Konzentration beträgt (Sack 1976). Da die T4- zu T3-Dejodierung in der Leber nach Untersuchungen am Lamm während und nach der Geburt abrupt in Gang kommt (Wu 1978) und beim Erwachsenen der Anteil des aus der Peripherie stammenden T3 63 - 90 % der gesamten T3-Produktion ausmacht (Übersicht bei Meinhold 1980), kann dieser erste T3-peak aus der peripheren T4-Konversion entstehen (Abb. 1.4).

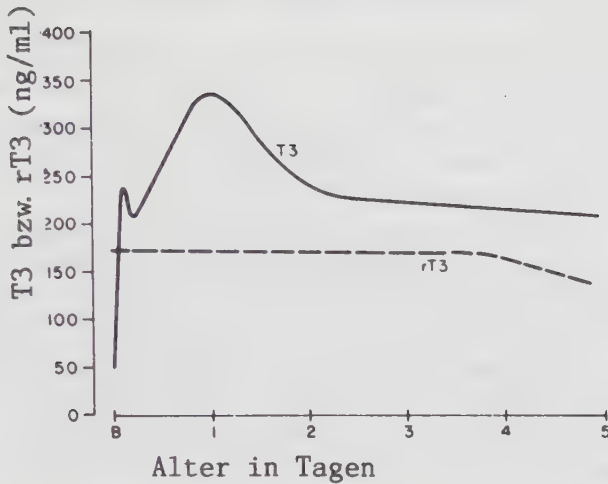


Abb. 1.4: T3- und rT3-Konzentrationen in den ersten fünf Tagen nach der Geburt; B = Geburt (Fisher 1981)

Die rT3-Spiegel bleiben bis zum 4. Lebenstag fast unverändert hoch (1,5 - 2 ng/ml) und sinken bis zum 10. Lebenstag, so daß dann - wie bei Erwachsenen - der bevorzugte Dejodierungsweg des T4 zum 3,5,3'-T3 führt (Chopra 1975b, Klett 1981c).

Aus dieser Darstellung ergibt sich, daß die Schilddrüsenfunktion des Neugeborenen in den ersten Lebenstagen großen Veränderungen unterliegt.

1.1.2. Schilddrüsenfunktion Schwangerer am Geburtstermin

Die Beurteilung der Schilddrüsenfunktion während der Schwangerschaft ist erschwert durch die hohen, östrogenbedingten TBG-Spiegel (Dowling 1956, Fisher 1966); die Konzentration des Albumin und Präalbumin steigen dagegen nicht an (Hopton 1983). Insgesamt sind Thyroxin und Trijodthyronin zu mehr als 99,9 bzw. 99 % an diese Transportproteine gebunden. Da T4 zu 67 % und T3 mit geringerer Affinität zu fast 50 % (Di Stefano 1976) an TBG gebunden im Serum transportiert werden, erhöhen sich die Konzentrationen des Gesamt-T4 und des Gesamt-T3 bis zu einem Maximum am Ende des 3. Trimenons (Rastogi 1974, Hopton 1983: 16 µg/dl bzw. 2,5 ng/ml). Über die Konzentrationen an freien Hormonen gibt es - je nach Methode - widersprüchliche Angaben (Übersicht bei Hopton 1983), die Werte weichen jedoch von denen normaler, nicht schwangerer Frauen nur unwesentlich ab (Rastogi 1974).

Postpartal bleiben die T4- und TBG-Konzentrationen während einiger Wochen erhöht; die T3-Werte steigen unter der Geburt und sind dann innerhalb weniger Tage auf Normalwerte nichtschwangerer Frauen (1,0 - 2,0 ng/ml) abgefallen (Hotelling 1971).

Nach älteren Untersuchungen (Feldman 1958, Crooks 1967) führt die hohe glomeruläre Filtrationsrate Schwangerer zur Verringerung des Gesamt-Jodbestandes. Besonders in Gegenden mit ungenügender Jodzufuhr kann es so zum Jodmangel und zur latenten Schilddrüsenunterfunktion kommen. Dieser Jodmangel könnte als eine mögliche Ursache der bei Schwangeren beschriebenen erhöhten Strumainzidenz (Crooks 1967) und der Steigerung der thyreoidalen Radiojodaufnahme (Halnan 1958) sowie der TSH-Stimulierbarkeit nach TRH-Gabe (Hershman 1973, Kannan 1973) in Frage kommen.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang, daß die Placenta für Jod nicht nur frei passierbar ist (Etling 1979), sondern daß sie Jod auch aktiv zum Feten transportiert (Nathanielsz 1973). Vor

allem Jodüberschuß und auch Jodmangel können sich daher auf den Feten auswirken.

1.2. Störungen der Schilddrüsenfunktion im Neugeborenenalter

In der Ontogenese des Schilddrüsen-Hypophysen-Hypothalamus-Systems sind während verschiedener Stadien Schädigungen möglich: ist die Embryonalentwicklung der Schilddrüse und der Hypophyse oder das Wachstum des Hypothalamus betroffen (s. 1.1.1. - S. 8), so entstehen bleibende Defekte; treten Störungen in der Phase der Ausreifung des Regelkreises auf (20. Schwangerschaftswoche bis 4. Woche post partum), so können daraus transiente Dysfunktionen entstehen (Fisher 1981).

Zu den bleibenden Schäden zählen die Schilddrüsenfehlbildungen, davon ungefähr 1/3 Aplasien und 2/3 Ektopien und Hypoplasien (Fisher 1983) sowie die genetischen Störungen der Schilddrüsenhormonbiosynthese, welche meist mit Struma einhergehen. Diese primären konnatalen Hypothyreosen, deren Inzidenz in Europa 1:3500 beträgt (Illig 1983), sind laborchemisch durch hohe TSH-Spiegel und, je nach Ausmaß des Enzymdefektes bzw. Funktion des Schilddrüsenrestgewebes, sehr niedrige bis niedrig-normale Schilddrüsenhormonkonzentrationen erfaßbar.

Wesentlich seltener kommen die sekundäre, durch hypophysären TSH-Mangel bedingte (Inzidenz 1:110.000, Dussault 1980b), und die tertiäre, durch hypothalamische Störungen entstehende Hypothyreose sowie die Resistenz gegen Schilddrüsenhormone oder TSH vor.

Zu den passageren Störungen zählen:

- die transiente Hypothyreose (niedrige Schilddrüsenhormonspiegel und hohes TSH meßbar),
- die transiente Hyperthyreotropinämie (alleinige TSH-Erhöhung),

- die transiente Hypothyroxinämie mit normalen TSH-Werten und das
- "euthyroid-sick-syndrome" (niedrige T₃- und auch T₄-Spiegel, gelegentlich erhöhte rT₃-Spiegel, bei normalem TSH). Transiente Hypothyreose und Hyperthyreotropinämie können durch Jodmangel (Homoki 1973, Heidemann 1979), Jodüberschuß (S. S. 22) und seltener auch durch pränatal diaplazentar übertragene, antithyreoidal wirkende Substanzen wie beispielsweise Thiocyanat (Delange 1982) ausgelöst werden.

Alle passageren Störungen treten bei Frühgeborenen häufiger auf als bei reifen Neugeborenen (Delange 1978, Klett 1981c). Niedrige Gesamt-T₄-Konzentrationen werden relativ oft gefunden (Jacobson 1977, Cuestas 1978, Uhrmann 1978; in einer Untersuchung von Hadeed 1980 hatten von mehreren Hundert Frühgeborenen 25 % T₄-Spiegel unter 6 µg/dl) und als physiologische Variante bei Unreife des Schilddrüsensystems betrachtet; sie erschweren allerdings die Diagnostik, indem sie einerseits Ausdruck einer Störung der Schilddrüsenfunktion und andererseits des euthyroid-sick-syndrome sein können. Dieses wird auch im Erwachsenenalter bei Schwerkranken beobachtet und beruht wahrscheinlich auf einer Störung oder Anpassung im Sinne einer "Sparschaltung" des peripheren Schilddrüsenhormonmetabolismus (Übersicht bei Wartofski 1982). Mehrere Autoren haben die ohne TSH-Erhöhung einhergehende Schilddrüsenhormonerniedrigung bei schwerer Erkrankung und nach Operation im Neugeborenenalter beschrieben (Klein 1979, Jacobson 1979, Klett 1981b, Bucher 1983).

Die klassischen Zeichen der konnatalen Hypothyreose im Säuglingsalter, wie Nabelbruch, Makroglossie, Obstipation, heises Schreien, sind beim Neugeborenen mit einer Unterfunktion der Schilddrüse nur selten vorhanden. Klinische Symptome treten meist nur bei permanenter primärer Hypothyreose auf (Grüters 1982, vgl. Tab. 1.1).

Tabelle 1.1

Symptome der angeborenen Hypothyreose (Berliner Neugeborenen-Hypothyreose-Screening, Grüters 1982)

Symptome	Hypothyreose	
	permanent n = 25	transient n = 7
kleine Fontanelle $\geq 0,5$ cm	22	6
marmorierte Haut	19	3
Nabelhernie	16	3
retardiertes Skelettalter	13	1
Trinkschwäche	12	3
Muskelhypotonie	10	5
Ikterus prolongatus	10	4
auffällige Facies	10	-
Makroglossie	9	2
heiseres Schreien	9	2
Obstipation	6	1
Struma	2	-
Herzfehler	2	-
Asphyxie	2	-
Frühgeburt	1	-

Frühe Diagnose und Therapie einer konnatalen Hypothyreose sind wichtig, um die durch Schilddrüsenhormonmangel entstehenden geistigen Schäden zu verhindern. In vielen Arbeiten wurde nachgewiesen, daß ohne Schilddrüsenhormone eine regelrechte Reifung von Groß- und Kleinhirn nicht möglich ist (Übersicht: Brasel 1975). Bleibt die Schilddrüsenhormonwirkung in der kritischen Phase der ersten Lebensjahre aus, sind die Defekte selbst bei nachfolgender Substitutionstherapie irreversibel.

1.3. Neugeborenen-Screening auf Hypothyreose

Da die klinische Diagnose einer konnatalen Hypothyreose auch erfahrenen Pädiatern oft nicht gelingt, wurde ein Suchprogramm zur Erkennung der Hypothyreose beim Neugeborenen eingeführt. In Berlin erfolgt seit 1978 die TSH-Bestimmung im getrockneten Blutstropfen; am 5. Lebenstag wird aus der Ferse kapillär Blut abgenommen und auf Filterpapier aufgetragen.

TSH-Werte, die über 20 $\mu\text{E/ml}$ Vollblut liegen, sind verdächtig auf eine Hypothyreose und bedürfen der Kontrolle des TSH im Blut auf Filterpapier und nach Möglichkeit auch der Schilddrüsenhormone im Serum.

Die Häufigkeit der permanenten Hypothyreose in Berlin betrug bis einschließlich 1982 1:2781 (Arbeitsgemeinschaft Hypothyreosescreening 1982); sekundäre und tertiäre Hypothyreose können im TSH-Screening nicht diagnostiziert werden, da hier die TSH-Spiegel nicht ansteigen.

Es fiel während des Screening auf, daß eine etwa zehnfach erhöhte Inzidenz an Hyperthyreotropinämie bei Neugeborenen aus einer Entbindungsabteilung vorlag, in der vor und unter der Geburt PVP-J zur vaginalen Infektionsprophylaxe angewandt wurde (Zöckler 1979). Nachuntersuchungen (TSH- und T₄-Bestimmungen im Filterpapier) zeigten, daß das T₄ normal und das TSH nach zwei Wochen wieder abgefallen war (Grüters 1979).

1.4. Schilddrüsenfunktion bei Jodüberschuß

1.4.1. Mechanismus der Jodwirkung auf die Schilddrüse bei Erwachsenen

Jod wird enteral in der Form von Jodid resorbiert und so ins Blut transportiert.

Die Schilddrüse ist in der Lage, über einen aktiven Transportmechanismus die Jodaufnahme dem Bedarf anzupassen; die Schilddrüsen clearance für Jodid beträgt normalerweise etwa 30 ml/min und kann bei Jodmangel auf mehr als das Fünffache ansteigen (Ermans 1978).

Die tägliche Jodzufuhr sollte laut WHO-Empfehlung bei 150-200 μg liegen. Die Jodversorgung in der Bundesrepublik Deutschland liegt mit durchschnittlich 40-70 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ (Habermann 1975) deutlich darunter; der alimentäre Jodmangel nimmt von Norden nach Süden zu. Berlin ist kein Kropfendemiegebiet, die Jodversorgung ist höher als im Bundesdurchschnitt; dennoch wird Berlin nach der WHO-Definition als Jodmangelgebiet II. Grades bezeichnet (tägliche Ausscheidung im Urin zwischen 25 und 50 μg Jod/g Creatinin).

Ein Überangebot an Jod, welches (nach Trost 1980) bei ausreichender Jodversorgung und normaler Schilddrüsenfunktion mehr als 400 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ betragen muß, führt beim Gesunden zunächst zu einer gesteigerten Synthese organischer Jodverbindungen (Nagataki 1964, Wolff 1969), jedoch nicht zu erhöhter Hormonsekretion (Nagataki 1974). Nur bei Patienten mit gestörter Schilddrüsenfunktion, z.B. beim autonomen Adenom, kommt es zur Thyreotoxikose nach Jodexposition (sogenannter Jod-Basedow, Übersicht bei Koutras 1980)

Höhere Jodmengen verhindern, insbesondere bei stimulierter Schilddrüsenfunktion (TSH, LATS), die Freisetzung der Hormone aus dem Thyreoglobulin (f in Abb. 1.5) wahrscheinlich durch Hemmung der Proteasen (Lamas 1978). Dieser Effekt, das "Plumern", tritt sehr schnell ein und wurde früher zur Behandlung der Thyreotoxikose verwendet (Reinwein 1966, Wartofski 1970). Die Hormonsekretion kann jedoch innerhalb von Tagen wieder aufgenommen werden.

Wolff und Chaikoff veröffentlichten 1948(a) ihre Beobachtungen, daß bei Ratten bereits ab einem Serum-Jod-Spiegel von 15-20 $\mu\text{g}/\text{dl}$ die Synthese der Schilddrüsenhormone herabgesetzt war. Diese Blockade greift vermutlich an den Peroxidase-abhängigen Reaktionsschritten (Jodid-Oxidation und Kupplung, s. Abb. 1.5) an (Taurog 1970, Gavaret 1975). Voraussetzung sind hohe intrathyreoidale Jodidkonzentrationen. Die Ineffizienz des Jodeinbaus in organische Verbindungen wird meßbar anhand der gesunkenen intrathyreoidalen DIT-, T3-, T4- und, in geringerem

Maße, MIT-Mengen; der Quotient von MIT/DIT steigt an (Wolff 1948b, Galton 1959).

Durch die Vergrößerung des Jodidpools in der Schilddrüse kommt es ebenfalls zu einem erhöhten Jodidverlust (Nagataki 1970, h in Abb. 1.5)

Diese Jodblockade hält bei Ratten in der Regel nicht mehr als zwei Tage an (Wolff 1949). Dank eines TSH-unabhängigen Mechanismus, der Autoregulation, ist die Schilddrüse auch bei Menschen innerhalb kurzer Zeit fähig, die aktive Jodaufnahme bei Jodüberladung zu drosseln (Braverman-Ingbar 1963, Sherwin 1974). Es kommt zur Erniedrigung der intrathyreoidalen Jodkonzentration, und die Wiederaufnahme der Hormonsynthese wird möglich. Dieser Vorgang wird als das "escape"-Phänomen bezeichnet. (a in Abb. 1.5)

Des weiteren können hohe Jodkonzentrationen die Synthese von Proteinen hemmen, insbesondere die des Thyreoglobulins (Pisarev 1976, Radvila 1976). Ungeklärt bleiben die Mechanismen der inhibitorischen Wirkung des Jods auf die Enzym- und Transportsysteme sowie den Intermediärstoffwechsel der Schilddrüse (Wolff 1980).

Jod führt also zur vorübergehenden Senkung peripherer Schilddrüsenhormonspiegel und zum folgenden TSH-Anstieg; im Normalfall bewegen sich diese Schwankungen im euthyreoten Bereich und bleiben klinisch bedeutungslos (Vagenakis 1973 und 1974, Sternthal 1980, Safran 1982). Es sind jedoch zahlreiche Fälle von Hypothyreose und Struma nach excessiver Jodzufuhr beschrieben worden (Wolff 1969).

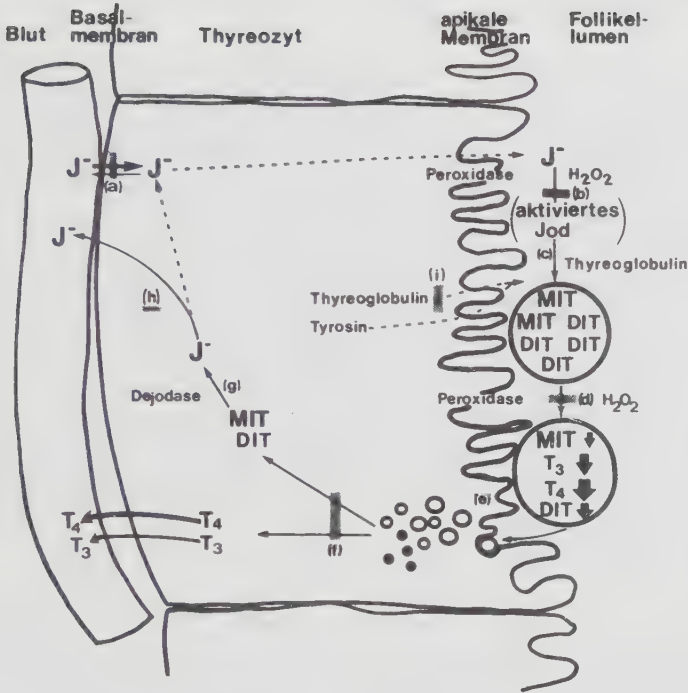


Abb. 1.5

Schematische Darstellung der Wirkung von Jodüberschuß auf die Schilddrüse. Die Angriffsorte des Jods sind durch Schraffur (▨) gekennzeichnet.

- (a) aktive Jodidaufnahme (gehemmt bei Autoregulation)
- (b) Jodid-Oxidation (gehemmt durch Jod)
- (c) Einbau des aktivierten Jods in Thyrosin am TG-Molekül; Jodisation
- (d) Kuppelung (gehemmt durch Jod)
- (e) Kolloidresorption
- (f) Thyreoglobulin-Proteolyse (gehemmt durch Jod)
- (g) Dejodierung von MIT und DIT
- (h) Jodidverlust (erhöht durch Jod)
- (i) Thyreoglobulin-Synthese (gehemmt durch Jod)

1.4.2. Einfluß von übermäßiger Jodzufuhr auf die Schilddrüsenfunktion im Neugeborenenalter

Seit vielen Jahren wird das Auftreten von transienter Hypothyreose, mit und ohne Entwicklung einer Struma, bei Neugeborenen und jungen Säuglingen nach übermäßiger Jodzufuhr beobachtet. Dabei wurden entweder jodhaltige Röntgen-Kontrastmittel bei Amniofetographie oder Angiocardiographie verabreicht (Morrison 1973, Rodesch 1976, Ranke 1977, Léger 1977, Stubbe 1980, Klett 1981a, Miething 1981), oder die Mütter nahmen während der Schwangerschaft jodhaltige Medikamente, beispielsweise zur Therapie chronischer Lungenerkrankungen (Galina 1962, Hassan 1968, Carswell 1970, Ayromloo 1972, Iancu 1974, Courpotin 1977, Melvin 1978). Neuere Veröffentlichungen weisen darauf hin, daß es auch nach lokaler Anwendung jodhaltiger Hautdesinfektionsmittel im Neugeborenenalter zur transienten Hypothyreose kommen kann (Wuilloud 1977, Delange 1978, Castaing 1979, Chabrolle 1979, Schönberger 1982, Bucher 1983).

In den meisten Fällen bleiben die erwähnten Veröffentlichungen jedoch auf Kasuistiken und Untersuchungen an Frühgeborenen beschränkt. Prospektive Untersuchungen an reifen Neugeborenen (Pyati 1977, Castaing 1979, Bucher 1983) konnten Veränderungen der Schilddrüsenfunktion nicht eindeutig nachweisen. Dennoch scheint eine jodinduzierte Blockade der Schilddrüsenfunktion bei Neugeborenen öfter einzutreten als bei Erwachsenen.

1.5. Aufgabenstellung

In Kenntnis der zuvor ausgeführten Zusammenhänge und aufgrund der besonderen Gegebenheiten in einer Berliner Entbindungsabteilung lag es nahe, den Einfluß eines bei der Mutter angewandten jodhaltigen Desinfektionsmittels auf die Schilddrüsenfunktion des Neugeborenen zu untersuchen.

Des weiteren sollte die Wirkung einer Jodkontamination auf die Ergebnisse des Hypothyreose-Screenings nachgeprüft werden.

Die Aufgabenstellung lautete im einzelnen:

- 1) Führt die vaginale PVP-Jod Infektionsprophylaxe vor und während der Geburt zu erhöhten Jodspiegeln bei Mutter und Kind?
- 2) Kann Jodüberschuß bei diesen Neugeborenen eine transiente Hypothyreose auslösen?
- 3) Wie reagiert die mütterliche Schilddrüse auf den möglichen Jodüberschuß, und ist ein Zusammenhang zwischen der mütterlichen und kindlichen Schilddrüsenfunktion aufzuzeigen?
- 4) Welche Hormone sind von der möglichen Dysregulation betroffen und welchen Verlauf nimmt die kindliche Schilddrüsenfunktion in den ersten Lebenstagen?
- 5) Wie häufig können TSH-Erhöhungen bei Neugeborenen im Hypothyreose-Screening durch Jodkontamination bedingt sein und welche Konsequenz ergibt sich daraus?

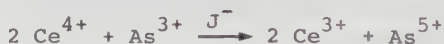
2. Patienten und Methodik

2.1. Labormethoden

2.1.1. Jodbestimmungen in Urin, Serum und Muttermilch

Die Jodanalysen wurden freundlicherweise von Herrn Prof. Dr. P. Heidemann, Universitätsklinik Göttingen, und Herrn Ing.grad. P. Schürnbrand durchgeführt.

Es wurde mit dem Autoanalyzer (Technicon) nach der modifizierten Sandell-Kolthoff-Reaktion (1934) gearbeitet. Die Freisetzung des Jod aus den organischen Verbindungen - wie Schilddrüsenhormonen, Jodthyroninen, jodierten Serumproteinen - erfolgt durch saure, heiße Veraschung. Der Nachweis von Jod kann dank seines katalytischen Effektes auf die Reduktion von Cersulfat durch Arsensäure anhand der photometrischen Messung der Reaktionsgeschwindigkeit stattfinden.



Das vorhandene Jod wird dabei quantitativ als Jodid bestimmt. Zur Eichung und als Kontrolle werden wäßrige KJ-Standards mitgeführt. Die Qualitätsdaten sind in Tab. 2.1 (S. 25) angegeben.

Die Jodbestimmung im Urin erfolgte aus einer beliebigen Probe; auf die Ermittlung der quantitativen Jodausscheidung durch den Bezug auf die Creatininausscheidung (Frey 1973) wurde verzichtet, da die Creatinin-Clearance bei Neugeborenen niedriger als bei Erwachsenen ist und bei einer Creatininausscheidung unter 1 mg/dl Urin der Bezug von Jod auf Creatinin zur Beurteilung der täglichen Jodausscheidung zu hohe Werte ergibt (Heidemann 1982).

Tabelle 2.1 Präzision der verwendeten Methoden
in verschiedenen Konzentrationsbereichen ($\bar{x}_1$ u. $\bar{x}_2$)
n = Anzahl der in einem Ansatz (Intra-Assay-Variationskoeffizient) bzw.
in mehreren aufeinanderfolgenden Ansätzen (Inter-Assay-Variations-
koeffizient) mitgeführten Duplikate

Methode	$\bar{x}_1$	Intra- Assay- VK	n	Inter- Assay- VK	n	$\bar{x}_2$	Intra- Assay- VK	n	Inter- Assay- VK	n
Jod ($\mu\text{g/dl}$) ($\mu\text{mol/l}$)	7,7 0,61	4,6 %	8	7,4 %	13	-	-	-	-	-
TSH-Serum ($\mu\text{E/ml}$)	8,0	6,9 %	10	8,9 %	10	15,9	-	-	11,3 %	10
T4 ($\mu\text{g/dl}$) (nmol/l)	8,6 110,9	3,6 %	10	7,0 %	12	16,1 207,7	2,6 %	6	5,3 %	12
FT4 ($\mu\text{g/dl}$) (pmol/l)	1,6 20,6	5,0 %	10	7,2 %	12	3,8 49,0	5,7 %	6	5,0 %	12
T3 (ng/ml) (nmol/l)	0,5 0,77	3,9 %	6	10,4 %	10	1,3 2,0	5,5 %	10	9,2 %	10
rT3 (ng/ml) (nmol/l)	0,43 0,66	3,6 %	10	13,3 %	5	-	-	-	-	-
TSH-Screening* ($\mu\text{E/ml}$ Vollblut)	30	7,6 %	10	12,3 %	40					

* Grüters 1982

2.1.2. Radioimmunologische Hormonbestimmungen

Seit der Einführung des Radioimmunoassay durch Yalow und Berson (1958) und Ekins (1960) hat sich diese Methode zum Nachweis kleinster Mengen biologischer Substanzen in vielen Bereichen der Forschung und der klinischen Diagnostik durchgesetzt. Die besonderen Eigenschaften des RIA gehen hervor aus der Kombination der hohen Nachweisempfindlichkeit radioaktiv markierter Verbindungen einerseits mit der großen Affinität und Spezifität von Antigen-Antikörper-Reaktionen andererseits. Der klassische RIA ist als kompetitive Proteinbindungsanalyse definiert, in der markiertes und nicht markiertes Antigen um den Antikörper, der im Unterschuß vorliegt, konkurrieren. Diese Technik wurde in zahlreichen Übersichtsarbeiten bereits ausführlich dargestellt (u.a. Strecker 1979).

2.1.2.1. Thyreotropin-Bestimmung (TSH-RIA)

Die radioimmunologische TSH-Bestimmung im Serum erfolgte als Doppelantikörpermethode nach Meinhold* in modifizierter Form.

Folgende Substanzen und Lösungen wurden verwendet:

- Als Assaypuffer diente ein 0,5 %-iger BSA-Puffer; zu dessen Herstellung wurden 5 g Rinderserumalbumin (Behringwerke) mit 0,05 molarem Phosphatpuffer (pH 7,4, Substanzen der Fa. Merck) zu 1000 ml ergänzt.
- Der h-TSH-Antikörper vom Kaninchen (Fa. Calbiochem) lag mit HCG gesättigt vor und wurde in einer Arbeitsverdünnung von 1:2000 mit BSA-Puffer eingesetzt. Die Endverdünnung betrug 1:10.000 und, bei Einsatz von 100 µl Antikörperlösung, lag die maximale Bindung des Tracers bei 30 - 40 % der Totalaktivität. Vom Normkaninchenserum (Behringwerke) wurden auf 10 ml Antikörper-Arbeitsverdünnung 42 µl eingesetzt (NKS-Endkonzentration 0,08 %).

*) Herr F.-D. Dr. H. Meinhold, Abteilung für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Steglitz, Berlin

- Der Tracer, $^{125}\text{Jod-TSH}$, wurde von Herrn Dr. Meinhold markiert und freundlicherweise zur Verfügung gestellt. Die Ausgangslösung wurde mit BSA-Puffer so verdünnt, daß in 100 μl ca. 20.000 cpm (= Totalaktivität) enthalten waren.
- Aus der Standardpräparation für TSH (MRC 68/38, überlassen vom National Institute of Biological Standards + Controls, London) entstand durch Verdünnung mit BSA-Puffer eine Standardreihe in den Konzentrationen 0,5 - 1,0 - 2,5 - 5,0 - 10,0 - 25,0 - 50,0 $\mu\text{E/ml}$ (entspricht SI-Einheit: $\mu\text{E/ml} = \text{mIU/l}$). Als hormonfreies bzw. TSH-freies Serum wurde das Serum eines thyreoidektomierten Schilddrüsen-Ca-Patienten verwendet, dessen TSH-Sekretion durch Gabe hoher Dosen von T4 supprimiert war.
- Als präzipitierender Antikörper kam Anti-Kaninchen-Gammaglobulin vom Esel (Fa. Wellcome) in der Arbeitsverdünnung 1:25 mit BSA-Puffer zur Anwendung.
- Die Waschlösung enthielt zu 20 % Rinderserum (Behringwerke) und zu 80 % BSA-Puffer.

In jedem Ansatz wurden Patienten-Poolserum und Humanserum (Fa. Lyphocheck) in verschiedenen Konzentrationen mehrmals als interne bzw. externe Kontrollen mitgeführt.

Assaydurchführung:

Zur Ermittlung der maximalen Bindung (100 %-Bindung, B_0) wurden jeweils 100 μl hormonfreies Serum, Anti-TSH-Lösung und 0,5 %-iger BSA-Puffer zusammengegeben; in die Röhrchen zur Bestimmung der unspezifischen Bindung (USB, Leerwert) wurden 100 μl hormonfreies Serum und 200 μl BSA-Puffer pipettiert. Zur Erstellung der Standardkurve wurde jede Standardkonzentration einschließlich B_0 und USB als Triplikat mitgeführt; es wurden je 100 μl Standard, hormonfreies Serum und Anti-TSH-Lösung in ein Röhrchen pipettiert. Je 100 μl der Proben- und Kontrollseren wurden (als Duplikat) mit 100 μl Anti-TSH-Lösung und 100 μl BSA-Puffer versetzt. Dieser Ansatz wurde 48 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Dann wurde jedem Röhrchen 100 μl

Tracer hinzugegeben und wieder bei Raumtemperatur für 24 Stunden inkubiert. Nach Zufügen von 100 µl des präzipitierenden Antikörpers je Röhrchen wurde der Ansatz nochmals 2 Stunden stehen gelassen und anschließend jedes Röhrchen mit 2 ml Waschlösung versetzt. Der Ansatz wurde bei 2000 x g und 18° C 30 Minuten lang zentrifugiert. Der Überstand wurde durch Dekantieren abgetrennt.

Zählung und Auswertung:

Die im Niederschlag verbliebene Radioaktivität wurde 1 Minute im Gamma-Counter (Rackgamma 1270 II, LKB) gezählt. Über den angeschlossenen Computer wurde die Standardkurve gezeichnet und die Konzentration der Proben ermittelt. Die Auftragung der Standardkurve erfolgte semilogarithmisch: auf der Abszisse der Logarithmus der TSH-Konzentration und auf der Ordinate linear die auf die 100 %-Bindung bezogene relative Aktivitätsbindung (nach Abzug der unspezifischen Bindung):

$$\log \text{ TSH-Konzentration} \rightarrow \frac{\text{cpm B (gebundenes *Antigen)} - \text{cpm USB}}{\text{cpm Bo (100 \% - Bindung)} - \text{cpm USB}}$$

Die Empfindlichkeit dieses Assaysystems, errechnet als untere Nachweisgrenze über die 2-fache Standardabweichung der 100 %-Bindung (Odell 1983), lag bei $0,61 \pm 0,2 \mu\text{E/ml}$.

Die Intra- und Extra-Assay-Variationskoeffizienten betrugen maximal 11,3 % (s. Tab. 2.1, S. 25). Labor-Normalbereich für Kinder über 10 Jahre und Erwachsene: TSH $< 5 \mu\text{E/ml}$ (bis $< 10 \mu\text{E/ml}$)

Anmerkung zur TSH-Bestimmung im Neugeborenen-Screening

Die im Rahmen der retrospektiven Untersuchung (siehe 2.3.2., S. 43 ff) und bei den Nachkontrollen verwerteten Ergebnisse waren routinemäßig im Neugeborenen-Screening auf Hypothyreose bestimmt worden. Die TSH-Bestimmung im auf Filterpapier getrockneten Vollblut erfolgte wie bei Grüters 1982 beschrieben. Als Vergleich sind die Variationskoeffizienten in Tab. 2.1. angegeben.

2.1.2.2. Thyroxin-Bestimmung (T4-RIA)

Ein Teil des kommerziellen T4-FT4-Radioimmunoassay-Kits der Firma Corning wurde zur Bestimmung des Gesamt-Thyroxins im Serum verwendet. Es wurde mit einer Solid-Phase-Trenntechnik gearbeitet (T4-FT4-Immophase).

Reagenzien:

Das Testbesteck enthielt einen kovalent an mikroporöse Glaspartikel gebundenen T4-Antikörper vom Kaninchen in Phosphatpuffer mit Rinderserumalbumin, dem als Konservierungsstoff Thiomersal zugegeben war. Der ¹²⁵Jod-markierte T4-Tracer, ebenfalls in Rinderserumalbumin-Phosphatpuffer verdünnt, enthielt Thiomersal in höherer Konzentration zur Lösung des T4 aus der Transportproteinbindung.

Die Standardreihe war in Humanserum angesetzt worden und reichte von 1,1-4,7 -8,2 -17,9 bis 22,6 µg/dl (Umrechnungsfaktor in SI-Einheit: µg/dl x 12,9 = nmol/l). Mehrere Kontrollseren wurden wie in 2.1.2.1. (S. 27) beschrieben mitgeführt.

Assaydurchführung:

Je 25 µl der Standard-, Kontroll- und Probandenserum wurden mit 100 µl T4-Tracer und 800 µl T4-Antikörper-Suspension pro Röhrchen (als Duplikat bestimmt) vermischt und eine Stunde bei Raumtemperatur inkubiert. Nach 15-minütigem Zentrifugieren bei 2000 x g und 18° C wurde wie in Abschnitt 2.1.2.1. der Überstand dekantiert und die Aktivität im Niederschlag gezählt. Zur Auswertung (über on-line-Rechner) wurde der Logarithmus der T4-Konzentration (Abszisse) gegen das Verhältnis der gebundenen (B) zur Totalaktivität (T) linear (Ordinate) aufgetragen:

$$\log \text{ T4-Konzentration} \longrightarrow \frac{\text{cpm B}}{\text{cpm T}}$$

Die relative Streuung der Kontrollwerte betrug höchstens 7 % (s. Tab. 2.1., S. 25).

Der Labor-Normalbereich für Kinder über 10 Jahre und Erwachsene beträgt 5,9 - 12,6 µg T4/dl (76,1 - 163 nmol/l).

2.1.2.3. Bestimmung des freien T4 (FT4-RIA)

Kommerzieller FT4-Kit wie in 2.1.2.2. (S. 29)

Prinzip der Methode: Die Bestimmung des FT4 wird in zwei verschiedenen, parallel angesetzten Assays durchgeführt. In Teil I wird ein Index für das freie T4, in Teil II die Gesamt-T4-Konzentration wie 2.1.2.2. ermittelt.

Diese Methode beruht auf der Beobachtung, daß die Bindung des T4 an den immobilisierten T4-Antikörper einer Reaktionskinetik 2. Ordnung folgt und so die Reaktionsgeschwindigkeit von der Konzentration des T4 und des Antikörpers abhängt. Das an Serumproteine gebundene T4 kann aber nicht mit dem Antikörper reagieren, also ist die Bindungsrate

$$\frac{(\text{cpm } B_I (= \text{gebundene Aktivität}))}{(\text{cpm } T_I (= \text{Totalaktivität}))} / t (= \text{Zeiteinheit})$$

eine Funktion des freien T4 und des Antikörpers.

Bei konstanter Antikörper-Zugabe ist nach einer festgelegten Zeit, während derer die Bindung linear verläuft, die an den Antikörper gebundene T4-Menge der Konzentration des FT4 proportional. Anhand des Produktes der Werte aus I und II kann in einer Standardkurve, die an einer in der Gleichgewichtsdialyse bestimmten FT4-Menge geeicht ist, die FT4-Konzentration der Probe direkt abgelesen werden (Hertl 1979, Ekins 1979).

Reagenzien:

Als Antikörper wurde derselbe wie für die Gesamt-T4-Bestimmung, als Tracer ¹²⁵Jod-T4 ohne Thiomersal verwendet; die Standards waren in folgenden Konzentrationen in Humanserum

angesetzt worden: 0,3-1-2-4-6 ng/dl (Umrechnungsfaktor in SI-Einheit: ng/dl x 12,9 = pmol/l).

Assaydurchführung:

Das Pipettieren der Reagenzien erfolgte wie in 2.1.2.2. (S. 29) beschrieben. Die Inkubationszeit mußte genau 30 ± 5 min bei Raumtemperatur betragen. Trennung und Zählung wurden wie in 2.1.2.2. durchgeführt.

Zur Auswertung wurde auf der Ordinate linear der Quotient y als Maß des FT4

$$y = \frac{\text{CPM } B_I}{\text{CPM } T_I} \times \text{T4-Konzentration}$$

gegen die FT4-Konzentration (Abszisse) aufgetragen.

Die Qualitätsdaten sind in Tab. 2.1. (S. 25) angegeben; der Labor-Normalbereich beträgt für Kinder über 10 Jahre und Erwachsene 1,2 - 2,1 ng/dl (15,5 - 27,1 pmol/l).

2.1.2.4. Trijodthyronin-Bestimmung (T3-RIA)

Die radioimmunologische Bestimmung des Trijodthyronin (T3) erfolgte, ähnlich wie die Gesamt-T4-Bestimmung, mit Solid-Phase-Trenntechnik mittels eines kommerziellen RIA-Kit der Firma Corning (T3-Immophase).

Reagenzien:

Das Anti-T3 vom Kaninchen, gebunden an mikroporöse Glaspartikel, und der $^{125}\text{Jod-T3-Tracer}$ waren jeweils wie in 2.1.2.2. (S. 29) gelöst worden. Die Standardreihe bestand aus den Konzentrationen 0,5-1-2-4-8 ng/ml in Humanserum (Umrechnungsfaktor in SI-Einheit: ng/ml x 1,54 = nmol/l). Mehrere Kontrollseren in verschiedenen Konzentrationen wurden verwendet (s. 2.1.2.1., S. 27).

2.1.2.5. Bestimmung des reverse Trijodthyronin (rT3-RIA)

Die radioimmunologische Bestimmung des 3,3', 5'-Trijodthyronin wurde nach der Methode von Meinhold (1975) in leicht modifizierter Form vorgenommen.

Substanzen und Lösungen:

- Als Assaypuffer diente 0,08 mol/l Barbitalpuffer, pH 8,6, mit 2 g/l Rinderserumalbumin und 0,2 g/l Natriumazid (Merck).
- Das Anti-rT3 vom Kaninchen war im Labor Meinhold gewonnen worden (No. 819/3) und wurde in der Arbeitsverdünnung von 1:4000 mit Assaypuffer eingesetzt. Die Endverdünnung betrug 1:24.000 und die maximale Antikörperbindung des Tracers lag bei ca. 30 % der Totalaktivität.
- Der ¹²⁵Jod-rT3-Tracer wurde im Labor Meinhold markiert (spez. Akt. ca. 3300 µCi/µg) und in einer Verdünnung von 1:250, entsprechend ca. 6 pg/Röhrchen, eingesetzt. Dieser Arbeitsverdünnung wurden zur Freisetzung des rT3 aus der Transportproteinbindung 150 µg/100 µl ANS (8-Anilino-1-naphtholsulfonsäure, Fa. Kodak) und als Gammaglobulin Nor-malkaninchenserum (Behringwerke) 1:200 beigefügt.
- Zur Herstellung der Standardreihe wurde die rT3-Substanz der Fa. Henning mit Barbitalpuffer auf Konzentrationen von 0,055 - 7,57 ng/ml (in 12 Konzentrationen) verdünnt (Umrechnungsfaktor in SI-Einheiten: ng/ml x 1,54 = nmol/l).
- Das hormonfreie Serum war durch Extraktion von Patienten-Poolserum über Holzkohle (Norit A, Fa. Serva) gewonnen worden.
- Anti-Kaninchen-Gammaglobulin vom Esel (Wellcome) kam in der Verdünnung 1:10 (mit Assaypuffer) als präzipitierender Antikörper zur Anwendung.

Assaydurchführung:

Sämtliche Proben wurden als Triplikate bestimmt.

Zur Ermittlung der Unspezifischen Bindung wurden je 50 μ l hormonfreies Serum, 100 μ l Tracer und 450 μ l Assaypuffer zusammengegeben und zur Ermittlung der maximalen Bindung (100 %) 50 μ l hormonfreies Serum, 100 μ l Anti-rT3-Lösung, 100 μ l Tracer und 350 μ l Assaypuffer. Die gleichen Antikörper- und Tracerkonzentrationen wurden zur Bestimmung der Standards und der unbekannten Proben eingesetzt; sie wurden zu je 50 μ l Standard, 50 μ l hormonfreiem Serum und 300 μ l Assaypuffer bzw. 50 μ l Probanden-/Kontrollserum und 350 μ l Assaypuffer hinzugefügt.

Vor der Zugabe von 100 μ l des präzipitierenden Antikörpers wurde der oben beschriebene Ansatz 2-4 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert, anschließend erfolgte die Inkubation bei Raumtemperatur für 16-20 Stunden. Nach Zugabe von 1 ml Aqua dest. wurde der Ansatz 30 Minuten bei 2000 x g und 4° C zentrifugiert und dann der Überstand abgesaugt. Dieser Waschvorgang wurde noch einmal wiederholt.

Die Radioaktivität im Niederschlag (gebundene Fraktion) wurde im Gammacounter (Packard 5166) 1 Minute gezählt. Die Auswertung erfolgte wie für die TSH-Bestimmung beschrieben.

Die Streuung der Kontrolle ($\bar{x}$ = 0,43 ng/ml) reichte bis 13,3 % (s. Tab. 2.1., S. 25).

Die Empfindlichkeit der rT3-Messung betrug $0,06 \pm 0,03$ ng/ml. Die Werte für Normalpersonen (Meinhold 1980) reichten von 0,11 - 0,98 ng rT3/ml Serum (0,17-1,51 nmol/l).

Die Neugeborenen-Seren wurden aufgrund der geringen zur Verfügung stehenden Serummenge und der zu erwartenden hohen Werte in 20 μ l Probenvolumen (Verdünnung 1:2,5 mit Assaypuffer) ebenfalls als Triplikate bestimmt.

2.1.3. Festlegung von Grenzbereichen der Schilddrüsenparameter zum Ausschluß einer Hypothyreose im Neugeborenenalter

Die im Radioimmunoassay ermittelten Werte sind prinzipiell stark von der angewandten Methode abhängig. Die Definition von Normalbereichen ist daher nur unter Berücksichtigung des verwendeten Assaysystems und, insbesondere bei den Schilddrüsenparametern, von Lebensalter und Jodversorgung möglich.

Um dennoch eine Vergleichbarkeit mit den von anderen Autoren angegebenen Werten zu erreichen, setzten wir Grenzen fest, unterhalb derer die Schilddrüsenhormonparameter im Neugeborenenalter mit großer Wahrscheinlichkeit in jenem pathologischen Bereich liegen, der den Verdacht auf das Bestehen einer konnatalen Hypothyreose erweckt.

Bei der TSH-Bestimmung im Serum wurde der Grenzwert zum Pathologischen auf 20 $\mu\text{E/ml}$ festgelegt. Dies geschah in Übereinstimmung mit zahlreichen Untersuchungen, die nachwiesen, daß TSH im Nabelschnurblut bei 85-92 % aller Kinder unter 20 $\mu\text{E/ml}$ bzw. bei 98-100 % unter 40 $\mu\text{E/ml}$ liegt (Klein 1974, Walfish 1975, Zabransky 1976); am 5. Lebenstag ist der Wert zu 99 % kleiner als 20 $\mu\text{E/ml}$ (Zabransky 1976, Klett 1979a).

Die Definition eines Normalbereiches für Gesamt-Thyroxin gestaltet sich schwierig, da einerseits unreife Neugeborene niedrige T4-Spiegel haben können (s. Einleitung) und andererseits bei Neugeborenen mit nachgewiesener konnataler Hypothyreose (Schilddrüsenzintigramm und/oder Therapieauslaßversuch im 2. Lebensjahr) gelegentlich relativ hohe T4-Werte (z.B. nach Grüters 1982 im Berliner Labor: Spannweite von 1,2-8,5 $\mu\text{g T4/dl}$) gefunden werden.

Dementsprechend schwanken Grenzwertangaben anderer Autoren von 5 $\mu\text{g/dl}$ (Schönberger 1982) bis 10 $\mu\text{g/dl}$ (Heidemann 1978); wir richteten uns nach den internationalen Empfehlungen für das Neugeborenen-Hypothyreosescreening von Walfish 1975 und Fisher 1976 und legten den Wert auf T4 < 7 $\mu\text{g/dl}$ (< 90 nmol/l) fest.

Derartige Empfehlungen gibt es für den T3-Grenzwert nicht; nach Angaben von Klett (1981c) liegen T3-Werte, die mit einer vergleichbaren Methode ermittelt werden, am 3. Lebenstag über 0,86 ng/ml ($\bar{x} - 2s$), bei Zabransky (1976) über 1,5 ng/ml und im Berliner Labor, nach der hier angewandten Methode bei gesunden Säuglingen im Alter von 1-2 Monaten über 0,76 ng/ml; auf der Grundlage dieser Werte legten wir den Grenzwert für T3 vom 3.-5. Lebenstag auf 0,8 ng/ml (1,2 nmol/l) fest.

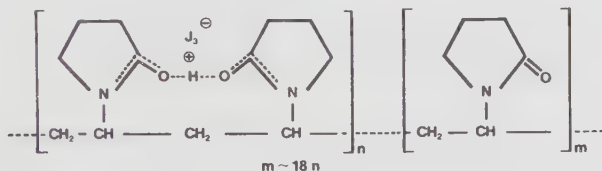
Für das freie T4 und reverse T3 bestehen mit den angewandten Methoden zu wenig Erfahrungen für das Neugeborenenalter, um solche Grenzen festlegen zu können.

2.2. PVP-Jod

2.2.1. Chemisch-physikalische Eigenschaften

Polivinylnpyrrolidon (PVP) ist ein makromolekulares Polymerisationsprodukt des Vinyl-Pyrrolidons; es wirkt außerordentlich hygroskopisch (30-40 % Aufnahme an Wasser) und ist ein starker Komplexbildner. Im Gegensatz zu herkömmlichen Jodzubereitungen ist dieses Jodophor gut wasserlöslich und sehr stabil (Siggia 1957). Durch Untersuchungen von Schenck (1979) konnte gezeigt werden, daß das handelsübliche PVP-Jod ein Addukt von PVP mit H^+J_3^- ist.

In den handelsüblichen PVP-Jod-Komplexen liegen zu 85 % PVP, zu 10 % Jod (J_2) und zu 5 % Jodid (J^-) vor. Nur das molekulare Jod kann freigesetzt werden und wird als verfügbares Jod bezeichnet (Siggia 1957). Die Freisetzung soll erst am Wirkort in Abhängigkeit vom pH-Wert langsam erfolgen.



N-POLYVINYLPYRROLIDON-JOD



Abb. 2.1. Struktur des PVP-Jod nach Schenck 1979 und mögliche Einstellung des Reaktionsgleichgewichtes bei der Freisetzung von molekularem Jod (= verfügbares Jod)

2.2.2. Klinische Anwendung als perinatale Infektionsprophylaxe

Für die antimikrobielle Wirkung ist nur das verfügbare Jod verantwortlich. Jod wirkt aufgrund seiner stark oxidativen Eigenschaften keimabtötend auf Bakterien, Viren, Pilze und Sporen. Gegenüber den früher angewandten Jodlösungen soll PVP-Jod eine bessere Hautverträglichkeit, geringere Toxizität und geringere Allergisierungseigenschaft besitzen (Shelansky 1959). Diese Merkmale haben zu einer sehr breiten Anwendung des PVP-Jods geführt, es ist als Mittel der lokalen Prophylaxe und Therapie von Wundinfektionen sowie der präoperativen Haut- und Händedesinfektion geeignet (Görtz 1981).

In der Abteilung für Geburtsmedizin der Frauenklinik Berlin-Neukölln wird zur Desinfektion der unteren Geburtswege und des vorangehenden kindlichen Teiles bei jeder Geburt mit interner kardiotokographischer Überwachung eine 2 %-ige PVP-Jod-Lösung angewandt. Über einen dünnen Kunststoffkatheter, der an der Skalp-Elektrode befestigt ist, wird diese Lösung mit einer Geschwindigkeit von 6 ml/h infundiert.

Nach vorzeitigem Blasensprung wird der Schlauch mittels eines Ringpessars an der Portio befestigt; eine 1 %-ige PVP-Jod-Lösung läuft mit einer Geschwindigkeit von 20 ml/h ein. Diese Infektionsprophylaxe wird über die gesamte Latenzphase bis zur Lagerung im Kreißsaal aufrecht erhalten und während der Geburt wie oben beschrieben fortgesetzt (Saling 1978 und 1979).

2.3. - Patienten

2.3.1. Prospektive Untersuchung

2.3.1.1. PVP-Jod-exponierte Neugeborene und Mütter

Die jodexponierte Gruppe besteht aus 66 Neugeborenen und deren Müttern, die nach vorzeitigem Blasensprung und während der Geburt die oben beschriebene PVP-Jod-Infektionsprophylaxe mehr als 5 Stunden lang erhielten. Die bei dieser Untersuchung herangezogenen Entbindungen erfolgten in der Abteilung für Geburtsmedizin der Frauenklinik Berlin-Neukölln in einem Zeitraum von Dezember 1980 bis Juli 1981.

2.3.1.1.1. Abschätzung der durchschnittlich zugeführten Jodmenge

Bei den hier untersuchten Patientinnen betrug der Median der gesamten PVP-Jod-Anwendungsdauer 17 Stunden, mindestens 5 und im Maximum 336 Stunden. Auf die Infektionsprophylaxe sub partu entfielen davon 5 Stunden (= Median, Spannweite von 1 - 24 Stunden), und auf die Latenzphase nach vorzeitigem Blasensprung ungefähr 12 Stunden (= Median, Spannweite von 1 - 331 Stunden).

Zur Herstellung der 2%-igen PVP-Jod-NaCl-Lösung wird PVP-Jod-Tinktur ("Braunol"^R) verwendet, die 7,5 % PVP-Jod-Komplex enthält. Da der Komplex zu ca. 10 % molekulares Jod freisetzt, werden mit 100 ml 2 %-iger Lösung 200 mg Jod zugeführt oder bei einer Geschwindigkeit von 6 ml/h stündlich 12 mg Jod. Die bei der Schwangeren mit vorzeitigem Blasensprung angewandte 1 %-ige PVP-Jod-Lösung enthält 100 mg Jod/100 ml; bei der Infusionsgeschwindigkeit von 20 ml/h werden 20 mg Jod in einer Stunde zugeführt. Den oben angegebenen Medianen zufolge können nach vorzeitigem Blasensprung und sub partu bei ununterbrochener Spülung 300 mg Jod innerhalb von 17 Stunden zur Resorp-

tion gelangen und bei vorzeitigem Blasensprung allein bis zu 480 mg Jod an einem Tag.

2.3.1.1.2. Klinische Daten

Von den 66 Neugeborenen wurden 58 (87,9 %) als gesunde und reife ($\geq$ 37. Schwangerschaftswoche) Kinder geboren. Für alle 66 Neugeborenen liegt der Median des Gestationsalters bei 39 Schwangerschaftswochen (Spannweite von 34 - 42 SSW) und der des Geburtsgewichtes bei 3210 g (Spannweite von 1650 - 4030 g). Das Geschlechtsverhältnis weiblich : männlich beträgt 1 : 1,3.

Drei Reifgeborene (vgl. Tab. 3.3, S. 71 und Tab. 3.4, S. 73, Neugeborene Nr. 7, 10, 15) hatten eine Asphyxie (leichter bis mittelgradiger Depressionszustand nach Saling), und die Neugeborenen 10 und 15 wurden am 1. Lebenstag beatmet. Bei dem Neugeborenen Nr. 24 (Tab. 3.4) wurde am 3. Lebenstag ein schwerer Herzfehler diagnostiziert (hypoplastisches Linksherz).

Vier Neugeborene hatten ein Gestationsalter von weniger als 37 Schwangerschaftswochen:

- ein eutrophes Frühgeborenes der 36. Schwangerschaftswoche (Nr. 9 in Tab. 3.3),
- ein Frühgeborenes der 34. Schwangerschaftswoche mit perinatalem Depressionszustand und Infektion (Nr. 13),
- ein hypotrophes Frühgeborenes der 36. Schwangerschaftswoche (Nr. 16),
- ein Frühgeborenes der 35. Schwangerschaftswoche, wegen Aspirationspneumonie bis zum 4. Lebenstag beatmet (Nr. 17, Tab. 3.4).

Bei drei Neugeborenen traten nach dem 3. Lebenstag leichte Hautinfektionen auf (Pyodermie, infizierte Kopfschwartenwunde nach interner Kardiotokeographie), die lokal mit PVP-Jod-

Salbe behandelt wurden (Nr. 3, 10 in Tab. 3.3, Nr. 23 in Tab. 3.4). Eine Hyperbilirubinämie entwickelten 9 (13,6 %) Neugeborene, davon war eins (Nr. 9 in Tab. 3.3) ein Frühgeborenes.

Von den Müttern hatten 61 (92,4 %) die PVP-Jod-Infektionsprophylaxe wegen vorzeitigem Blasensprunges erhalten, 5 (7,6 %) wegen eines protrahierten Geburtsverlaufes. Sieben Mütter (10,6 %) wurden per sectionem entbunden. In der Anamnese gaben drei Mütter an, eine euthyreote Struma gehabt zu haben; zwei von ihnen wurden auch während der Schwangerschaft mit L-T4 behandelt. Klinisch gab es bei diesen Müttern keinen Anhalt für eine Schilddrüsenerkrankung.

2.3.1.2. Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe für die prospektive Untersuchungsreihe besteht aus 18 Neugeborenen und deren Müttern, die in der geburtshilflichen Abteilung der Universitäts-Frauenklinik Berlin-Charlottenburg entbunden wurden (März bis Mai 1981). Dort wird eine routinemäßige perinatale Infektionsprophylaxe mit PVP-Jod nicht angewandt; von der ursprünglich vorgesehenen Untersuchungsgruppe (n=20) mußten jedoch 2 Mütter ausgeschlossen werden, da sie während der Geburt PVP-Jod-Ovula erhalten hatten. Ein vorzeitiger Blasensprung war bei drei Müttern (17 %) aufgetreten, zwei Mütter (11 %) wurden per sectionem entbunden.

Die 18 Neugeborenen waren gesund und reif; der Median des Gestationsalters beträgt 40,3 Schwangerschaftswochen, der des Geburtsgewichtes 3440 g (Spannweite: 37 - 42 SSW bzw. 2580 - 4200 g). Die Geschlechtsverteilung weiblich : männlich beträgt 1 : 2. Vier Neugeborene entwickelten eine Hyperbilirubinämie.

2.3.1.3. Probengewinnung und Untersuchungsprogramm

In beiden Untersuchungsgruppen, der PVP-Jod- und der Kontrollgruppe, wurden die Proben nach dem gleichen Schema gewonnen.

Bei den Müttern erfolgte die Blutentnahme und die Uringewinnung zum Zeitpunkt der Geburt ($\pm$ 2 Stunden) sowie am 3. und am 5. Lebenstag des Kindes. Die Muttermilchproben sind vom 5. Lebenstag. Wenn die Entlassung nach dem 5. Lebenstag des Kindes erfolgte, sollte bei Mutter und Kind noch einmal Blut und Urin abgenommen werden; dies war aber nur in 2 Fällen möglich (einer davon Nr. 11 in Tab. 3.3).

Bei den Neugeborenen wurde die erste Blutprobe durch Nabelschnurpunktion abgenommen, im folgenden als NSB, d.h. Nabelschnurblut oder "Tag 0" bezeichnet. Die weiteren Blutproben wurden am 3. und 5. Lebenstag durch Venenpunktion, meist in Zusammenhang mit einer bereits vorgesehenen diagnostischen Blutentnahme (Glucose-, Bilirubin-, Screening-Untersuchung) gewonnen. Zur Urinuntersuchung wurde der 1. gelassene Urin und eine über Nacht gesammelte Urinprobe vom 5. Lebenstag verwendet.

Alle Mütter wurden eingehend informiert und gaben ihre Einwilligung zur Teilnahme an dieser Untersuchung, die nach dem in Tab. 2.2 wiedergegebenen Programm vorgenommen und protokolliert wurden.

In den Seren von Müttern und Kindern wurde TSH, T₄, FT₄, T₃ und reverse T₃ bestimmt; die dazu benötigte Mindestmenge von 0,5 ml Serum war vor allem bei den Neugeborenen oft nicht vorhanden, und die Hormonuntersuchungen wurden in der Priorität der oben angegebenen Reihenfolge durchgeführt, solange das Material ausreichte. Wie in Tab. 2.2 angegeben, wurde Jod in Urin, Serum und Muttermilch bestimmt; in der PVP-Jod-Gruppe erfolgte der Jodnachweis in den Urinproben von 27 Müttern und 66 Kindern sowie in den Serumproben des Entbindungstages bzw. des NSB von je 41 Müttern und Kindern.

Tab. 2.2.: Programm (galt sinngemäß für beide Gruppen)

Schilddrüsenfunktion nach Braunol-Anwendung bei vorzeitigem Blasensprung

Pat.:		geb. am:		Code:				
Braunol-Konz.:		Dauer d.Spülung:		Sectio ja/nein				
Nahrung:		Muttermilch ja/nein		Gestationsalter:				
Datum	Tag	Material	TSH	T4	FT4	T3	rT3	Jod
	0	NSB	+	+	+	+	+	+
	0	Mutterurin	-	-	-	-	-	+
	0	Mutterblut	+	+	+	+	+	+
	1.-3.	Kinderurin	-	-	-	-	-	+
	3.	Kinderblut	+	+	+	+	+	-
	3.	Mutterblut	+	+	+	+	+	-
(fakultativ	3.	Mutterurin	-	-	-	-	-	+)
	5.	Kinderurin	-	-	-	-	-	+
	5.	Kinderblut	+	+	+	+	+	-
	5.	Mutterurin	-	-	-	-	-	+
	5.	Mutterblut	+	+	+	+	+	-
	5.	Nahrung	-	-	-	-	-	+

Bis zur endgültigen Bestimmung wurden alle Proben bei -20° C aufbewahrt; die Werte eines Mutter-Kind-Paares wurden jeweils innerhalb desselben Ansatzes ermittelt.

2.3.2. Retrospektive Untersuchung:

Einfluß der Jodkontamination auf das Neugeborenen-Hypothyreose-Screening

In den nachstehend definierten Gruppen I und II wurde Jod im Urin des 5. Lebenstages Neugeborener bestimmt.

2.3.2.1. Gruppe I: Hyperthyreotropinämie im Hypothyreose-screening

Im Berliner Neugeborenen-Screening auf konnatale Hypothyreose wurden innerhalb von 6 Monaten (Oktober 1981 bis März 1982) 9.320 Neugeborene untersucht. Von diesen wiesen 99 am 5. Lebenstag eine TSH-Erhöhung ($\geq 20 \mu\text{E/ml}$ Vollblut) auf. Die 99 unausgewählten Neugeborenen mit Hyperthyreotropinämie bilden die Gruppe I.

Wie aufgrund der vorangehenden Beobachtungen zu erwarten war (S. 18), fand sich folgende Verteilung bezüglich der Entbindungskliniken:

15,1 % (= 1407 Neugeborene) der Gesamtgruppe der 9320 Neugeborenen wurden in der Frauenklinik Neukölln geboren (vgl. S. 18 und S.38 zur Anwendung der PVP-Jod-Infektionsprophylaxe dort); jedoch 60,6 % (= 60 Kinder) aus der Gruppe der 99 Neugeborenen mit Hyperthyreotropinämie waren in dieser Klinik geboren worden.

In den anderen Berliner Kliniken (Anteil der untersuchten Neugeborenen hier 84,9 %), in denen PVP-Jod vor und während der Geburt grundsätzlich nicht zur Anwendung kommt, hatten nur 39,4 % (39 Kinder) aus der Gruppe I am 5. Lebenstag eine Hyperthyreotropinämie.

Die während dieser Periode entdeckten zwei Neugeborenen mit konnataler Hypothyreose, beide in der Frauenklinik Neukölln geboren, wurden von der Berechnung ausgeschlossen.

2.3.2.2. Gruppe II: Kontrollgruppe

Zum Vergleich mit Gruppe I wurden 87 Urinproben herangezogen, deren Codenummern erkennen ließen, daß die Neugeborenen

- im Hypothyreose-Screening keine erhöhten Werte aufgewiesen hatten und

- nicht in der Frauenklinik Neukölln zur Welt gekommen und so keiner bereits bekannten Jodkontamination ausgesetzt werden. Ansonsten erfolgte die Auswahl anhand der Codenummern streng zufällig.

2.3.2.3. Probengewinnung

Im Rahmen des Berliner Screening-Programms werden am 5. Lebenstag außer Kapillarblut (TSH-Screening, Grüters 1982) auch Urinproben (auf angeborene Störungen des Aminosäure- und Kohlenhydratstoffwechsels, Mönch 1979) untersucht. Es war deshalb ohne wesentlichen Aufwand möglich, gleichzeitig Kapillarblut auf Filterpapier und Urin bei Neugeborenen am 5. Lebenstag zu erhalten.

Die routinemäßige Kontrolle erhöhter TSH-Werte im Screening (vgl. S. 18) wurde bei den 99 Neugeborenen zwischen dem 7. und 21. Lebenstag durchgeführt. Außer den Filterpapierkarten zur TSH-Bestimmung ging dabei in 38 Fällen zusätzlich eine geringe Menge Blut ein, und so konnten die Serumkonzentrationen von T4, FT4 und T3 ermittelt werden.

2.4. Statistische Auswertung

Bei den Daten in den verschiedenen Gruppen konnte eine Normalverteilung nicht vorausgesetzt werden. Als Lagemaß wurde daher stets der Median ermittelt. In den graphischen Darstellungen ist er als Balken inmitten der Punktwolken angegeben.

Zum Vergleich zweier unabhängiger Stichproben wurde der Wilcoxon-Test als verteilungsfreier Test angewandt. Es wurden Regressionsgeraden berechnet, um folgende Zusammenhänge zu prüfen:

1. ist die Jodkonzentration im Urin den Serumjodspiegeln korreliert?
2. hängen die kindlichen Serumjodspiegel von der Spüldauer oder von den mütterlichen Serumjodspiegeln ab?

3. Wie werden kindliche und mütterliche Schilddrüsenfunktion (TSH-Konzentration) von der Höhe der Jodspiegel im Serum bzw. im Urin beeinflusst?

Sollte untersucht werden, ob diese Zusammenhänge erst oberhalb eines bestimmten Schwellenwertes auftreten, wurde mit den Daten in die Quadrantenkorrelation, die die Verteilung jenseits der Mediane der verglichenen Gruppen betrachtet, eingegangen.

Bei allen statistischen Untersuchungen wurden die Signifikanzstufen auf Irrtumswahrscheinlichkeiten (zweiseitig) von 5 % ($p < 0,05$), 1 % ($p < 0,01$) und 0,1 % ($p < 0,001$) festgesetzt.

3. Ergebnisse

3.1. Ergebnisse der prospektiven Untersuchung

Im Anhang sind in den Tabellen 7.1 bis 7.5 Mediane und Spannweiten in alten und in SI-Einheiten sowie die Signifikanzniveaus und die Probandenzahl für die jeweils an den verschiedenen Tagen bei Müttern und Kindern ermittelten Parameter angegeben.

3.1.1. Jodkonzentrationen in Urin, Serum und Muttermilch

Die Jodspiegel im Urin der Neugeborenen, deren Mütter in der o.a. Weise mit PVP-Jod behandelt wurden, lagen bedeutend höher als die der nicht jodexponierten Neugeborenen; dies gilt sowohl für die Werte im 1. Urin (in der PVP-Jod-Gruppe $m = 175 \mu\text{g/dl}$ gegenüber $m = 3,8 \mu\text{g/dl}$ in der Kontrollgruppe, $p < 0,001$), als auch für die Werte im Urin des 5. Lebenstages ($30,0 \mu\text{g/dl}$ gegenüber $2,75 \mu\text{g/dl}$, $p < 0,001$), obgleich in der PVP-Jod-Gruppe die Jodspiegel bis dahin bereits deutlich abgefallen waren (Abb. 3.1.).

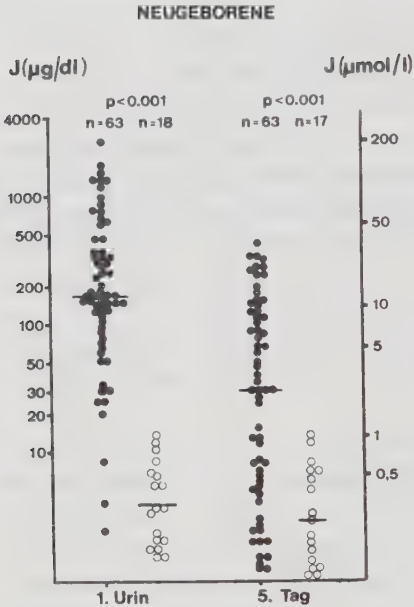


Abb. 3.1

Jodkonzentration in Urinproben 66 Neugeborener der PVP-Jod-Gruppe (●) und 18 Neugeborener der Kontrollgruppe (○); es waren nicht bei allen Neugeborenen bei den Urinproben erhältlich. Die logarithmische Einteilung der Ordinate ist zu beachten. Balken = Median

Die Verteilung der Jodspiegel in den Urinproben der Mütter bot ein ähnliches Bild wie bei den Neugeborenen (Abb. 3.2): zum Zeitpunkt der Geburt wurden in der PVP-Jod-Gruppe weit höhere Jodspiegel gemessen als in der Kontrollgruppe (600 µg/dl gegenüber 5,3 µg/dl, $p < 0,001$). Am 3. postpartalen Tag waren die hohen Werte bereits auf 35,0 µg/dl (Median, in Abb. 3.2 nicht dargestellt) und am 5. Tag auf 12,2 µg/dl abgefallen. Gegenüber der Kontrollgruppe (4,1 µg/dl, 5. Tag) waren sie allerdings noch deutlich erhöht.

MÜTTER

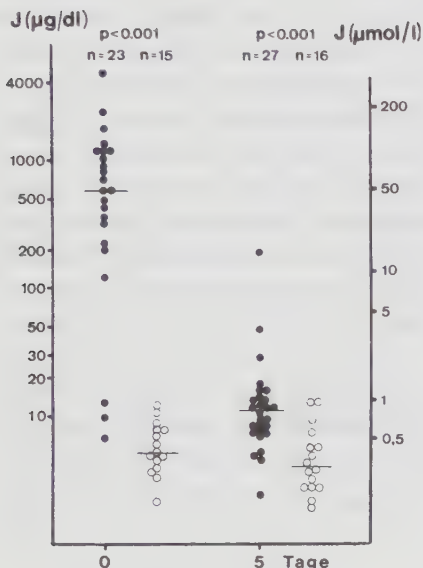


Abb. 3.2

Jodkonzentrationen in Urinproben von 27 Müttern aus der PVP-Jod-Gruppe (●) und von 18 Müttern aus der Kontrollgruppe (○) zum Zeitpunkt der Geburt ("Tag 0") und am 5. Lebenstag des Kindes.

Die logarithmische Einteilung der Ordinate ist zu beachten. Balken = Median

Auch die Analyse der Jodkonzentrationen im Serum der PVP-Jod-behandelten Mütter und Neugeborenen ergab deutlich erhöhte Jodspiegel (s. Tab. 3.1):

		Gesamt-Jod im Serum (µg/dl)		
		PVP-Jod-Gruppe	Kontrollgruppe	p
Mütter (Geburt)	m	35,0	8,0	< 0,001
	r _n	5,0-187,0	5,5-15,5	
	n	41	17	
Neugeborene (NSB)	m	47,5	8,9	< 0,001
	r _n	12,5-175,0	6,6-17,4	
	n	41	18	

Tab. 3.1

Konzentrationen des Gesamt-Jods im Serum der Mütter bei der Geburt und im Nabelschnurblut ihrer Neugeborenen (vgl. Tab. 7.5)

Zur Beantwortung der Frage, inwieweit bei den Neugeborenen die Jodausscheidung in den Urin-Einzelproben ohne Creatininbestimmung eine erhöhte Jodkonzentration im Serum widerspiegelt, wurden die Jodkonzentrationen im 1. Urin der Neugeborenen und im Nabelschnurblut betrachtet. Zwar lagen in der PVP-Jod-Gruppe 39 von 40 Serumjodwerten und 38 Urin-Jod-Spiegel oberhalb aller Werte der Kontrollgruppe (38 richtig-positive Ergebnisse), ein Neugeborenes hatte allerdings trotz 8-stündiger PVP-Jod-Behandlung normal niedrige Jodkonzentrationen in Serum und Urin (ein richtig-negatives Ergebnis), und ein Neugeborenes hatte bei einem erhöhten Jodspiegel im Serum eine geringe Jodausscheidung im Urin (ein falsch-negatives Ergebnis).

In der Gruppe der 40 parallel untersuchten Serum- und Urinproben zeigte also bei 97,5 % der Neugeborenen eine erhöhte Jodausscheidung an, ob eine Jodresorption stattgefunden hat.

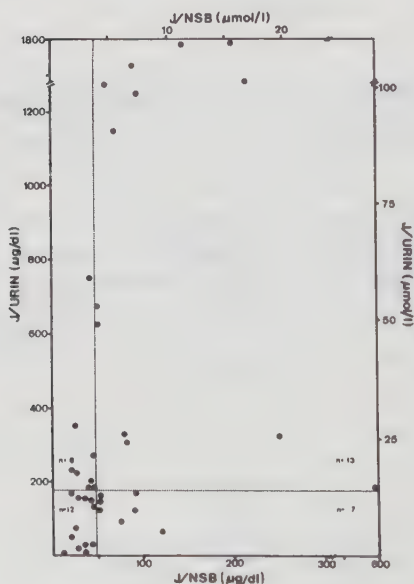


Abb. 3.3

Quadrantenkorrelation (linear) zwischen Jod im Nabelschnur-Serum und im 1. Urin von 40 Neugeborenen der PVP-Jod-Gruppe.

(Gepunktete Linien = Mediane)

Aus der Verteilung der Daten war zu sehen (Abb. 3.3) und rechnerisch auch nachzuweisen, daß zwischen beiden Parametern, den Jodkonzentrationen im Serum und im Urin, keine Korrelation bestand ($n=40$, $r=0,22$), auch nicht, wenn mit den Daten in die Quadrantenkorrelation eingegangen wurde ($p > 0,05$).

Da die Menge des zur Resorption angebotenen Jods bei der vaginalen Infektionsprophylaxe von der Therapiedauer abhängt, wurde geprüft, ob die Serum-Jodspiegel mit der Dauer der Spülung ansteigen; sowohl bei den Müttern ($n=41$, $r=0,14$) als auch bei den Kindern ($n=41$, $r=0,17$) bestand zahlenmäßig keine Assoziation zwischen Spüldauer und resorbiertem Jod im Serum. Es ließ sich insbesondere auch keine Zeitgrenze festsetzen, oberhalb derer ein bestimmter Jodspiegel im Serum der Neugeborenen erreicht worden wäre: nach einer fünfstündigen PVP-Jod-Spülung der Mutter wurde bereits ein Serumjodspiegel von $47,5 \mu\text{g/dl}$ bei einem Neugeborenen gefunden, und eine 10-tägige Spülung führte bei einem anderen Neugeborenen nur zu einem Serumjodspiegel von $35 \mu\text{g/dl}$.

Wie in der Einleitung ausgeführt, kann Jod die Placenta passieren, und es sollte untersucht werden, in welchem Maß hohe mütterliche Jodkonzentrationen mit den kindlichen Jodspiegeln im Nabelschnurblut zusammenhängen. In der PVP-Jod-Gruppe lagen die Neugeborenen-Jod-Spiegel über denen der Mütter. Der Quotient Jod im Serum der Mutter/Jod im Nabelschnurblut betrug in der PVP-Jod-Gruppe $0,57$ (= Median, Spannweite $0,012-1,85$, $n=39$) und in der Kontrollgruppe $0,94$ (= Median, Spannweite $0,6-1,67$, $n=17$), der Unterschied war jedoch aufgrund der großen Streuung nicht signifikant. Zwischen den gepaarten Jodkonzentrationen im Serum der PVP-Jod-behandelten Mütter und Neugeborenen bestand keine Korrelation ($r=0,22$, $n=39$).

Die in der Muttermilch ermittelten Jodkonzentrationen wiesen keinen signifikanten Unterschied zwischen PVP-Jod-behandelten Müttern und denen der Kontrollgruppe auf:

$4,5 \mu\text{g/dl}$ (Spannweite $1,3-67,5 \mu\text{g/dl}$) gegenüber
 $3,1 \mu\text{g/dl}$ (Spannweite $1,5-18,0 \mu\text{g/dl}$), $p > 0,05$,

bzw. $0,36 \mu\text{mol/l}$ ($r_n = 0,1-5,32 \mu\text{mol/l}$) gegenüber
 $0,24 \mu\text{mol/l}$ ($r_n = 0,12-1,42 \mu\text{mol/l}$)

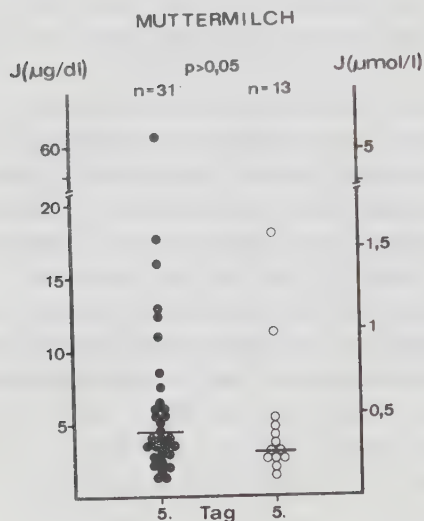


Abb. 3.4

Jodgehalt in der Mutter-
milch, PVP-Jod-Gruppe (●),
Kontrollgruppe (○)
Balken = Median

Aus der Kontrollgruppe war eine Muttermilchprobe von der Berechnung ausgeschlossen worden, da die Mutter bekanntermaßen zur Behandlung der Episiotomiewunde PVP-Jod erhielt. Dies führte zu einer leicht erhöhten Jodausscheidung bei der Mutter am 5. Lebenstag (5,0 auf 13,5 $\mu\text{g J/dl}$ Urin), zu einem hoch-normalen Jodwert in der Muttermilch (18 $\mu\text{g/dl}$) und zu einem Anstieg der Jodausscheidung bei dem Neugeborenen (8,4 auf 13,3 $\mu\text{g/dl}$). Die nachträglich untersuchte Jodkonzentration im Serum der Mutter am 5. postpartalen Tag lag aber mit 8,75 $\mu\text{g/dl}$ im Normbereich.

Um gleichfalls auszuschließen, daß den künstlich ernährten Neugeborenen mehr Jod zugeführt wird, als den mit Brustmilch ernährten, wurde der Jodgehalt in den verabreichten adaptierten Nahrungen bestimmt.

Preaptamil	(PVP-Jod-Gruppe):	3,4 µg J/dl	(0,27 µmol/l)
Pre-Beba	("):	1,75 µg J/dl	(0,14 µmol/l)
Aponti-sm	("):	3,0 µg J/dl	(0,24 µmol/l)
Humana I	(Kontrollgruppe):	4,75 µg J/dl	(0,37 µmol/l).

Demnach wurde mit künstlicher Ernährung ungefähr die gleiche Jodmenge wie mit der Muttermilch zugeführt.

3.1.2. Thyreotropin

Die Abb. 3.5 zeigt, daß die TSH-Konzentrationen im Serum der jodexponierten Neugeborenen bei der Geburt noch nicht (7,9 gegenüber 7,6 µE/ml), am 3. und 5. Lebenstag jedoch deutlich erhöht waren. Die vergleichbaren Werte lagen bei 13,8 µE/ml (PVP-Jod-Gruppe) gegenüber 4,3 µE/ml (Kontrollgruppe) am 3. Lebenstag, und bei 8,0 gegenüber 2,0 µE/ml am 5. Lebenstag, $p < 0,001$ an beiden Tagen.

Im Verlauf dieser Untersuchung boten insgesamt 13 (19,7 %) Neugeborene TSH-Erhöhungen im Serum von über 20 µE/ml: 7 hatten am 3. und 9 Neugeborene am 5. Lebenstag Hyperthyreotropinämien, davon 3 an beiden Tagen (die möglichen Kombinationen der Hyperthyreotropinämien gehen aus Tab. 3.3 hervor). Bis zum 5. Lebenstag hatten bereits 4 Neugeborene (2,9, 10 und 13 in Tab. 3.3) wieder TSH-Spiegel unter 20 µE/ml, oder (Kind 1 in Tab. 3.3) einen auf wenig über 20 µE/ml abgesunkenen TSH-Wert. Bei einem Neugeborenen konnte die TSH-Normalisierung durch Blutentnahme vor der Entlassung (vgl. S. 42) sichergestellt werden (11 in Tab. 3.3) und bei 7 weiteren Neugeborenen (3-8 und 12 in Tab. 3.3), die gleichzeitig im Hypothyreose-Screening wegen TSH-Erhöhung aufgefallen waren, wies die Kontrolluntersuchung (vgl. S. 18) die TSH-Normalisierung zwischen dem 8. und 14. Lebenstag nach.

Bei den 18 Neugeborenen der Kontrollgruppe und bei 29 von 66 Neugeborenen der PVP-Jod-Gruppe war die Blutentnahme an allen

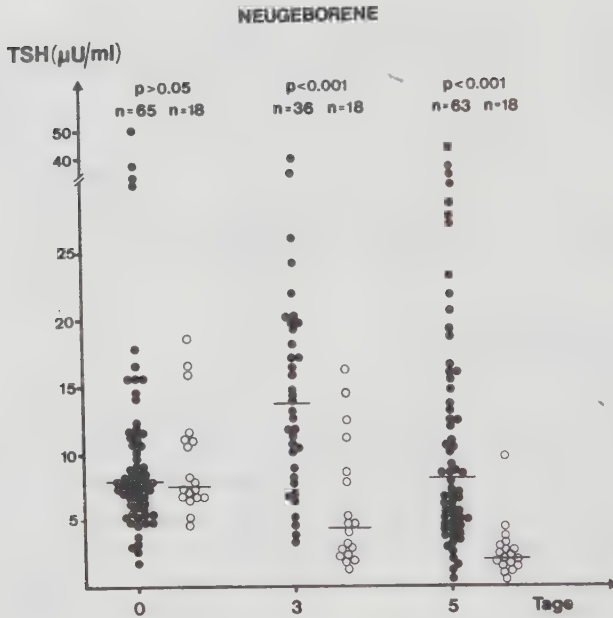


Abb. 3.5

TSH-Spiegel bei 66 PVP-Jod-exponierten Neugeborenen (●), von denen nicht in allen Fällen an jedem Untersuchungstag eine Blutprobe erhältlich war, verglichen mit den Werten von 18 nicht Jod-exponierten Neugeborenen (○)

Balken = Median

drei vorgesehenen Untersuchungstagen erfolgt und die Verlaufsbeobachtung der individuellen TSH-Konzentrationsveränderungen möglich. Es ist dabei zu berücksichtigen, daß der gewählte Zeitabstand den TSH-peak des 1. Lebenstages nicht erfassen kann.

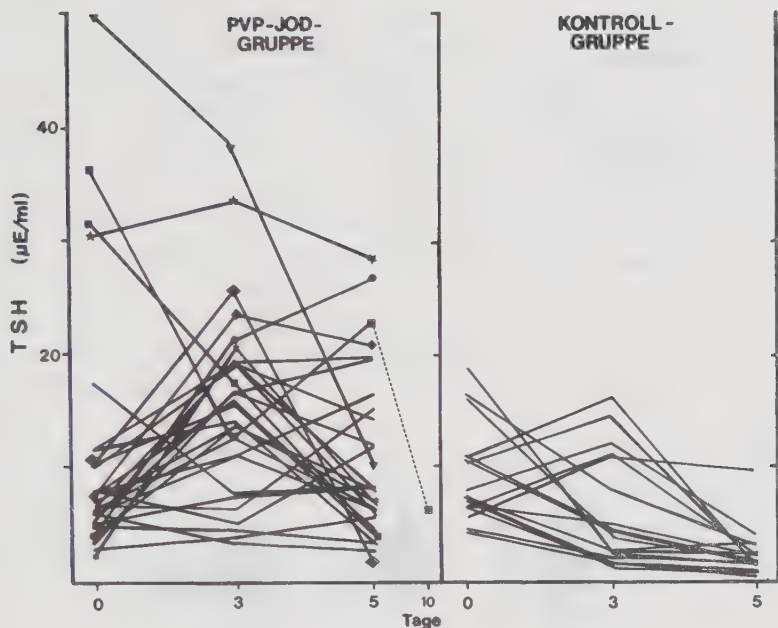


Abb. 3.6

Verlauf der TSH-Konzentrationen bei 29 Neugeborenen der PVP-Jod-Gruppe und bei 18 Neugeborenen der Kontrollgruppe. Die Symbole kennzeichnen die Kurven der Neugeborenen mit Hyperthyreotropinämie (vgl. Daten in Tab. 3.3, S. 71).

Die in Abb. 3.6 dargestellten Kurven zeigen, daß auch in der Kontrollgruppe bis zum 3. Lebenstag eine Tendenz zu erhöhter TSH-Sekretion bestehen kann, daß aber bis spätestens zum 5. Lebenstag die Werte unter 10 µE/ml gesunken sind. Trotz der großen Variabilität der individuellen TSH-Kurven in der jodexponierten Gruppe ist der ausgeprägte Anstieg bis zum 3. Lebenstag und der bis zum 5. Lebenstag einsetzende Abfall bei den meisten (21/29) Neugeborenen erkennbar. Neben den Neugeborenen, deren Hyperthyreotropinämien sich rasch normalisieren, gibt es auch solche, deren TSH im Verlauf der Untersuchung noch ansteigt. Die Zusammenhänge mit klinischen Daten werden in Abschnitt 3.1.7. aufgezeigt.

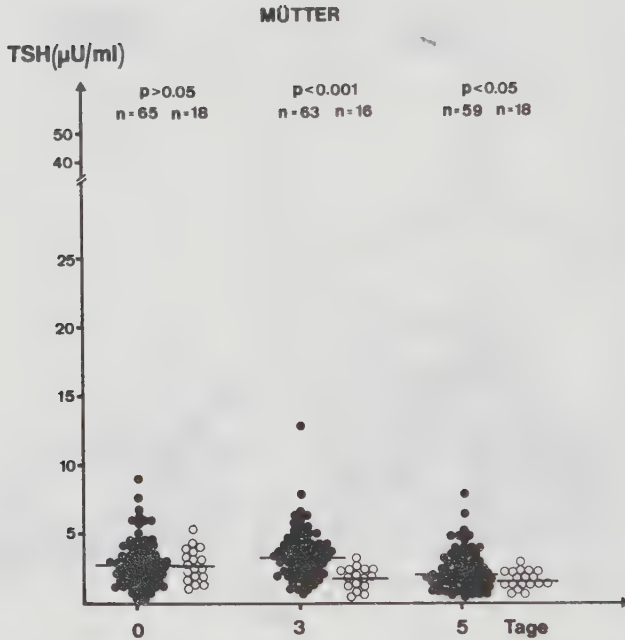


Abb. 3.7

TSH-Spiegel im Serum von 66 PVP-Jod-behandelten Müttern (●) und 18 nicht Jod-behandelten Müttern (○) bei der Geburt sowie am 3. und 5. Lebenstag des Kindes. Bei manchen Müttern war nicht an allen Tagen eine Probe erhältlich.

Balken = Median

Auch bei den Müttern zeigte der statistische Vergleich in der Gruppe der Jod-behandelten Mütter zum Zeitpunkt der Geburt noch keine TSH-Erhöhung (2,7 gegen 2,6 μ E/ml, s. Abb. 3.7). Am 3. Lebenstag lagen die TSH-Spiegel der behandelten Mütter ebenfalls deutlich über denen der Vergleichsgruppe (3,4 gegenüber 1,7 μ E/ml, $p < 0,001$), und am 5. Tag waren sie nur noch wenig erhöht (1,9 vs 1,5 μ E/ml, $p < 0,05$). Insgesamt bewegten sich die mütterlichen TSH-Werte innerhalb des Normalbereiches (mit Ausnahme einer Mutter am 3. Tag).

Im Einzelfall war jedoch kein Zusammenhang zwischen kindlicher und mütterlicher TSH-Erhöhung erkennbar (am 3. Lebenstag beispielsweise bei $n=36$ Mutter-Kind-Wertepaaren: $r < 0,01$).

Zwischen dem TSH-Spiegel als einem sehr sensiblen Parameter des Schilddrüsenfunktionszustandes und erhöhten Jodwerten im Serum besteht nur bei den am 3. Lebenstag untersuchten jod-exponierten Neugeborenen eine schwach positive Korrelation: $n=15$, $r=0,49$, die Anzahl ist jedoch zu klein, um eine allgemeine Aussage zu gestatten. Bei den Müttern und den Neugeborenen am 5. Lebenstag war keine Korrelation zwischen Jod und TSH aufzeigbar.

Aus den vorhandenen Werten kann nur ersehen werden, daß eine Hyperthyreotropinämie von über $20 \mu\text{E/ml}$ am 3. oder 5. Lebenstag bei den Neugeborenen immer mit einem hohen Serumjodwert (im Nabelschnurblut) von mehr als $40 \mu\text{g/dl}$ einherging.

3.1.3. Thyroxin

Die T₄-Konzentrationen der PVP-Jod-exponierten Neugeborenen lagen an allen drei Untersuchungstagen signifikant niedriger als die der Kontrollgruppe; besonders deutlich trat dies am 3. Lebenstag hervor (Abb. 3.8.):

9,5 gegenüber 10,7 µg/dl im NSB, $p < 0,05$,
13,7 " 18,1 µg/dl am 3. Lebenstag, $p < 0,001$ und
13,8 " 16,3 µg/dl am 5. Lebenstag, $p < 0,05$.

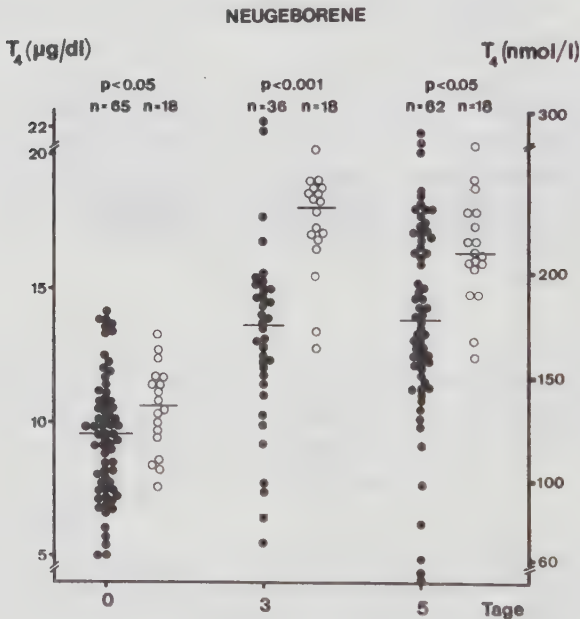


Abb. 3.8

T₄-Konzentrationen von 66 PVP-Jod-exponierten Neugeborenen (●), bei denen jedoch nicht an allen Tagen Serum für die T₄-Bestimmung vorhanden war, und von 18 Neugeborenen der Kontrollgruppe (○), verglichen im Nabelschnurblut (Tag 0) sowie am 3. und 5. Lebenstag.

Balken = Median

Elf Neugeborene (16,7 %) boten pathologisch tiefe T4-Spiegel ($T4 < 7 \mu\text{g/dl}$) an einem oder mehreren Tagen in folgender Verteilung: gemessene T4-Erniedrigung

- nur im NSB bei 6 Neugeborenen (Nr. 14,16,18-21 in Tab. 3.4)
- nur am 3. Lebenstag bei 1 Neugeborenen (Nr. 15 in Tab. 3.4)
- nur am 5. Lebenstag bei 2 Neugeborenen (Nr. 12 in Tab. 3.3 und 17 in Tab. 3.4)
- im NSB und am 5. Lebenstag bei 1 Neugeborenen (Nr. 10 in Tab. 3.3)
- an allen 3 Tagen bei 1 Neugeborenen (Nr. 13 in Tab. 3.3) (vgl. Text Abschnitt 3.1.7, S. 70 ff.)

Wie bereits erwähnt, können Frühgeburt und Krankheit bei Neugeborenen niedrige T4-Spiegel verursachen; daher wurde die Berechnung der statistischen Signifikanz für die 58 gesunden und reifen Neugeborenen wiederholt. Die Irrtumswahrscheinlichkeit ist dann bei den T4-Werten im NSB größer als 5 %, für die Signifikanz der T4-Erniedrigung am 3. und 5. Lebenstag ergibt sich jedoch kein Unterschied.

Da die Werte des T4 eine starke Streuung aufweisen, wurden von 29 (PVP-Jod-Gruppe) bzw. 18 Neugeborenen (Kontrollgruppe), bei denen alle drei T4-Werte vorlagen, Verlaufskurven erstellt (Abb. 3.9). Sie geben wieder, wie unterschiedlich die individuelle T4-Sekretion in der jodexponierten Gruppe ist.

Die Kurven der Neugeborenen mit TSH-Erhöhung (durch Symbole markiert) verlaufen zwar unterhalb des Medians der Kontrollgruppe, aber noch nicht im pathologischen Bereich. Die auffallend niedrigen T4-Verläufe gehen teilweise ohne Hyperthyreotropinämie einher und werden in Abschnitt 3.1.7. erläutert. An den Verlaufskurven der Kontrollgruppe wird der physiologische postpartale T4-Anstieg deutlich, der recht einheitlich ein Maximum am 3. Lebenstag zeigt.

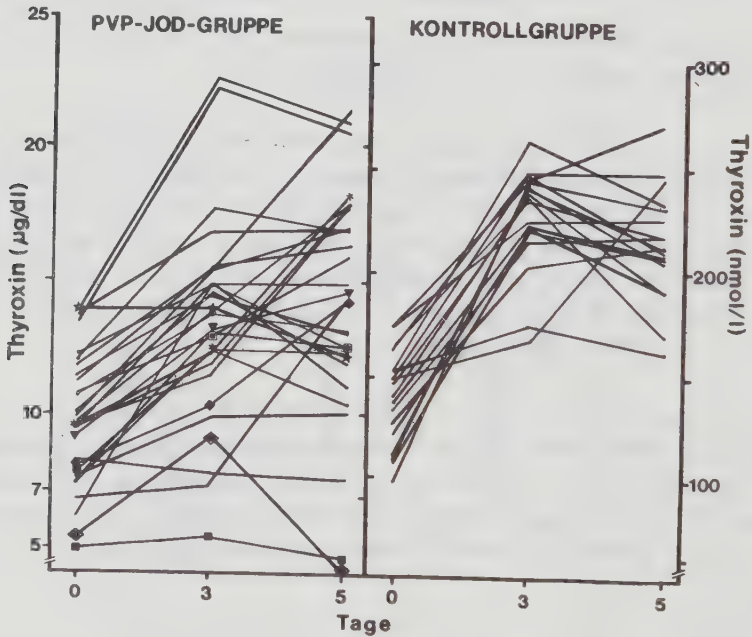


Abb. 3.9

Verlauf der T4-Konzentrationen bei 29 Neugeborenen der PVP-Jod-Gruppe und bei 18 Neugeborenen der Kontrollgruppe.
Symbole: s. Text und Tab. 3.3

Aus Abb. 3.10 ist ersichtlich, daß auch bei den Jod-behandel-ten Müttern die T₄-Konzentrationen signifikant erniedrigt wa-ren, sie befanden sich jedoch, wie die TSH-Werte, innerhalb der Grenzen des Normalbereiches:

(PVP-Jod-Gruppe) (Kontrollgruppe)

11,8 gegenüber 14,4 µg/dl bei der Entbindung, $p < 0,01$,

11,3 " 13,1 µg/dl am 3. Lebenstag, $p < 0,05$ und

12,5 " 13,5 µg/dl am 5. Lebenstag, $p < 0,05$,

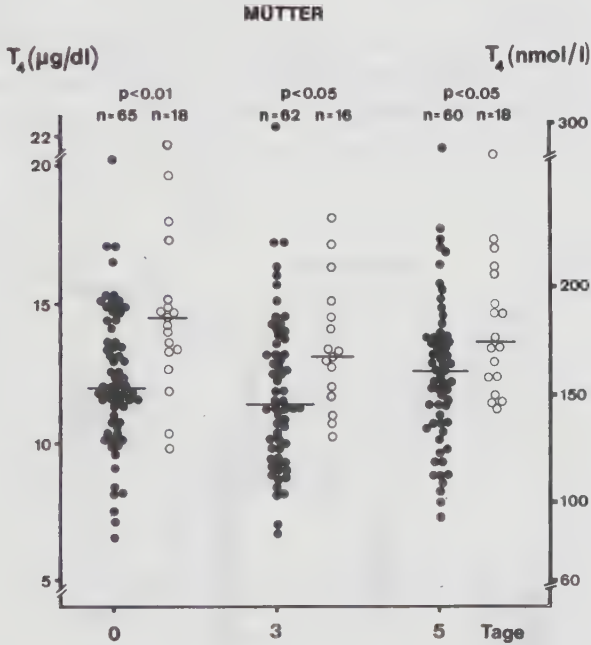


Abb. 3.10

T₄-Konzentrationen von 66 PVP-Jod-behandelten Müttern (●) und von 18 unbehandelten Müttern (○) zum Zeitpunkt der Geburt (Tag 0) sowie am 3. und 5. Lebenstag des Kindes.

In beiden Gruppen waren nicht an allen Tagen Blutentnahmen bei sämtlichen Müttern möglich.

Balken = Median

3.1.4. Freies Thyroxin

Bei geringerer Streuung der Werte entsprachen die Veränderungen des Freien T4 bei den Neugeborenen der PVP-Jod-Gruppe den T4-Erniedrigungen (Abb. 3.11):

(PVP-Jod-Gruppe) (Kontrollgruppe)

1,6 gegenüber 1,85 ng/dl im NSB, $p < 0,01$,

2,3 " 3,1 ng/dl am 3. Lebenstag, $p < 0,001$ und

2,4 " 2,7 ng/dl am 5. Lebenstag, $p > 0,05$.

Während der Median der FT4-Werte am 5. Lebenstag in der PVP-Jod-Gruppe zwar niedriger als der der Kontrollgruppe lag, ließ sich anders als bei den Gesamt-T4-Konzentrationen kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen.

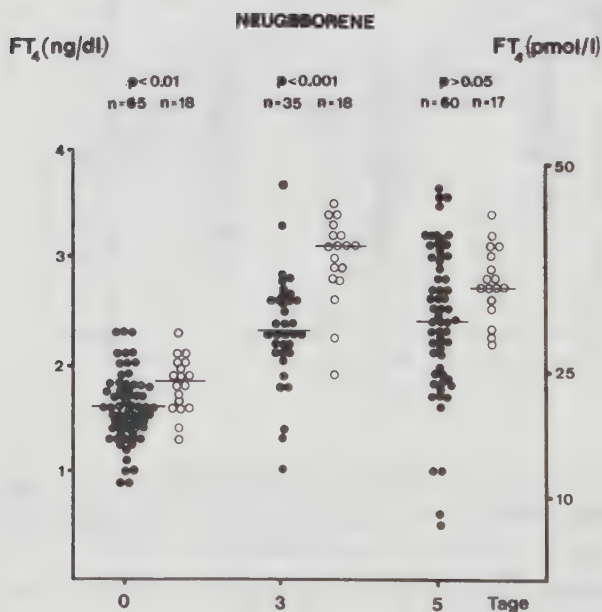


Abb. 3.11

FT4-Konzentrationen bei 66 Neugeborenen der PVP-Jod-Gruppe (●) und 18 Neugeborenen der Kontrollgruppe (○)

Balken = Median (vgl. Legende Abb. 3.8)

Ebenso zeigten die jodbehandelten Mütter dem Gesamt-T4 parallele Erniedrigungen des Freien T4:

(PVP-Jod-Gruppe) (Kontrollgruppe)

1,5 gegenüber 1,7 ng FT4/dl bei der Geburt und

1,35 " 1,65 ng/dl am 3. Tag, an diesen Tagen $p < 0,01$,

und 1,6 gegenüber 1,8 ng/dl, $p < 0,05$ (Abb. 3.12).

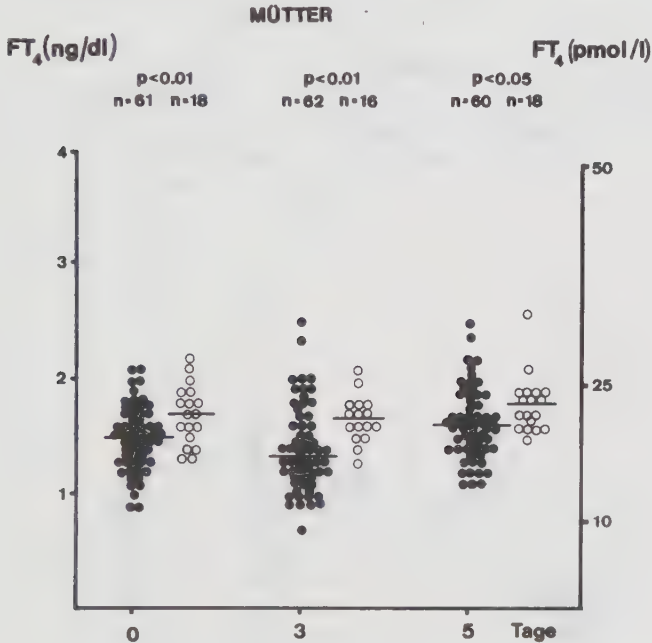


Abb. 3.12

Konzentrationen des Freien T4 bei 66 PVP-Jod-behandelten Müttern (●) und bei 18 Müttern der Kontrollgruppe (o)

Balken = Median (vgl. Legende Abb. 3.10)

3.1.5. Trijodthyronin

Die ersten 20 Mütter- und Neugeborenen-T₃-Bestimmungen der PVP-Jod-Gruppe waren an einer anderen Standardkurve abgelesen worden und lagen etwas höher als die nachfolgend gemessenen Werte; sie wurden daher nicht in die statistische Auswertung mit einbezogen. In Tabelle 3.3 und 3.4 sind diese T₃-Werte in Klammern gesetzt angegeben worden.

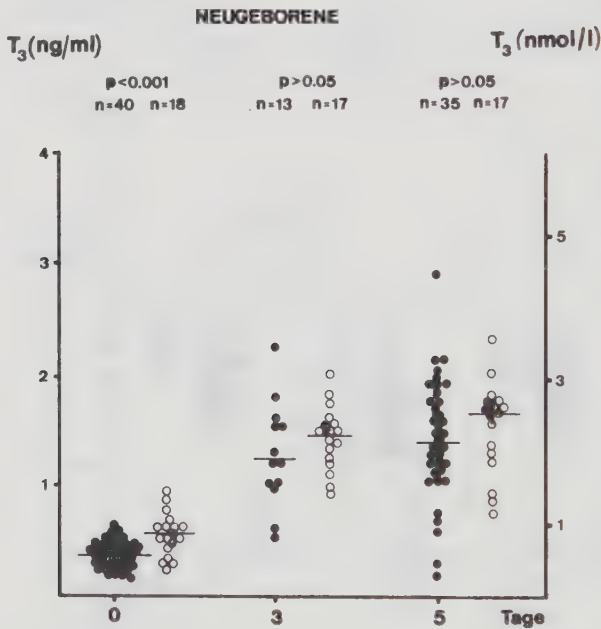


Abb. 3.13

T₃-Konzentrationen bei insgesamt 46 Neugeborenen der PVP-Jod-Gruppe (●) (die Anzahl ist geringer, da 20 Neugeborenen-Werte an der Berechnung nicht mitbeteiligt wurden, s. Text) und bei 18 Neugeborenen der Kontrollgruppe (○)

Balken = Median (vgl. Legende Abb. 3.8)

Die Konzentrationen des T₃ im Serum waren sowohl bei den Neugeborenen als auch bei den Müttern der PVP-Jod-behandelten Gruppe am Geburtstermin mit der Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1 % gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt (Kinder, n=40: 0,37 zu 0,58 ng/ml; Mütter, n= 41: 1,46 zu 1,91 ng/ml). Am 3. und 5. Lebenstag der Neugeborenen waren zwischen den jodexponierten und den nicht behandelten Gruppen bei Müttern und Kindern keine signifikanten Unterschiede mehr nachweisbar (Abb. 3.13 und 3.14).

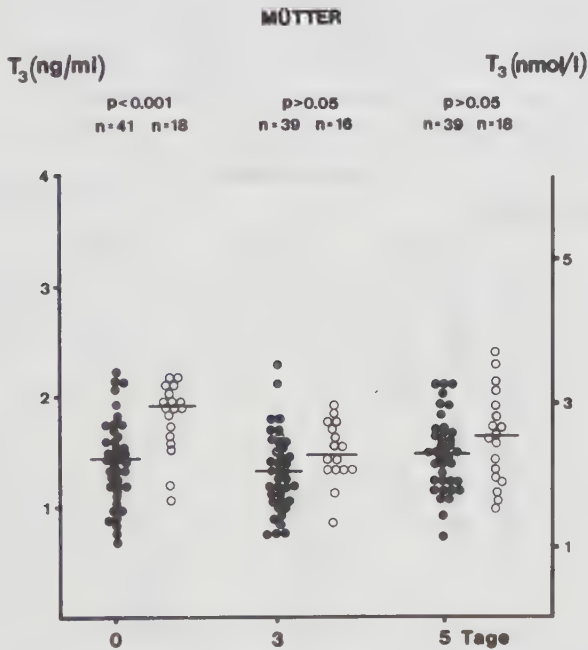


Abb. 3.14

T₃-Konzentrationen bei insgesamt 46 PVP-Jod-behandelten Müttern (●), Verringerung der Anzahl wie bei den Neugeborenen, und bei 18 unbehandelten Müttern (○)

Balken = Median (vgl. auch Legende Abb. 3.10)

3.1.6. Reverse Trijodthyronin

Da die rT3-Bestimmung in letzter Priorität vorgenommen wurde, und dann häufig nicht mehr genügend Serum vorhanden war, wurde in der PVP-Jod-Gruppe nur noch in zufällig verbliebenen Proben von 33 Mutter-Kind-Paaren rT3 gemessen. Auch in der Kontrollgruppe war die Anzahl der Proben stark reduziert.

Die Abb. 3.15 zeigt, daß sich die rT3-Konzentrationen bei der Geburt der jodexponierten Neugeborenen im gleichen Bereich befanden wie die der Kontrollgruppe (2,35 ng/ml zu 3,11 ng/ml, $p > 0,05$), während sie am 3. und 5. Lebenstag, trotz der erheblichen Streuung der Werte, deutlich niedriger lagen (1,77 zu 2,7 ng/ml am 3. und 1,38 zu 2,17 ng/ml am 5. Lebenstag, beide $p < 0,001$).

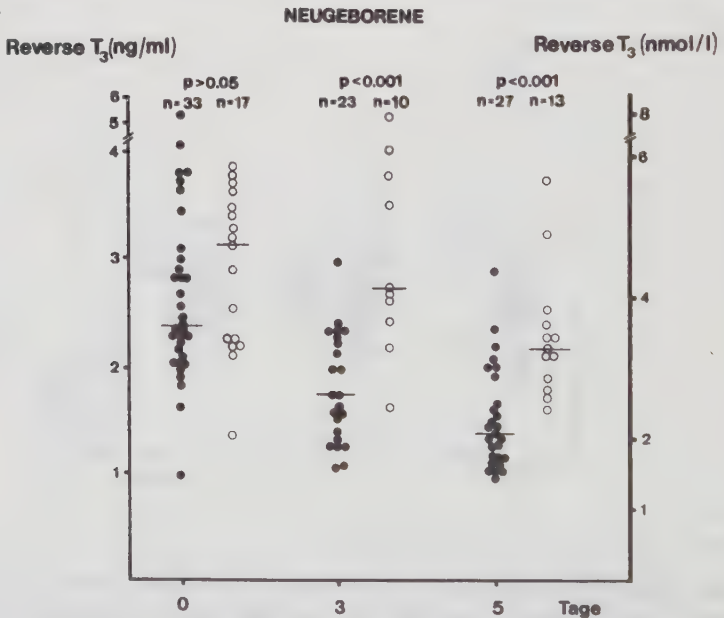


Abb. 3.15

Reverse T₃-Konzentrationen bei 33 PVP-Jod-exponierten Neugeborenen (●) (Verringerung der Anzahl s. Text) und bei 18 nicht jodexponierten Neugeborenen (○)

Balken = Median (vgl. Legende Abb. 3.8)

Um bei den einzelnen jodexponierten Neugeborenen die Relation der durch periphere Konversion gebildeten Hormone zu untersuchen und sie mit den Kontrollwerten zu vergleichen, wurden individuelle molare $T3/rT3$ sowie $T4/T3$ und $T4/rT3$ -Quotienten (jeweils nmol/l:nmol/l) gebildet. Für diese Betrachtung eignet sich der 3. Lebenstag, da

1. zu diesem Zeitpunkt die Parameter der Schilddrüsenfunktion (TSH, $T4$, FT4) in der jodexponierten Gruppe hochsignifikant von denen der Kontrollgruppe abweichen,
2. die Dynamik der physiologischen Veränderungen relativ gering ist, nachdem im allgemeinen der $T3$ -peak vom 1. und 2. Lebenstag abgeklungen ist und der rasche $rT3$ -Abfall erst nach dem 4. Lebenstag einsetzt.

Bei je 10 Neugeborenen der PVP-Jod- und der Kontrollgruppe war es möglich, die molaren $T3/rT3$ -, $T4/T3$ - und $T4/rT3$ -Quotienten zu bilden.

Die Auswahl war zufällig und diese Neugeborenen entsprachen, was Gestationsalter, Behandlungsdauer und Verhalten der TSH- und Schilddrüsenhormonwerte anbelangte, denen des jeweiligen Gesamtkollektivs (PVP-Jod- bzw. Kontrollgruppe).

Neben gesunden und reifen Neugeborenen ohne Schilddrüsenfunktionsauffälligkeiten nahmen aus der PVP-Jod-Gruppe die Neugeborenen Nr. 7, 9 (Tab. 3.3) und 16 (Tab. 3.4) an dem Vergleich der Quotienten teil.

Die $T3/rT3$ -Quotienten der jodexponierten Neugeborenen waren, trotz starker Streuung, signifikant gegenüber der Kontrollgruppe erhöht; das heißt, daß auch im Einzelfall relativ mehr $T3$ als $rT3$ vorhanden war.

Anhand der Mediane der $T4/T3$ und $T4/rT3$ -Quotienten kann gezeigt werden, daß die PVP-Jod-behandelten Neugeborenen im Verhältnis zu ihren $T4$ -Konzentrationen über relativ höhere $T3$ - und niedrige $rT3$ -Spiegel verfügten als die Neugeborenen der Kontrollgruppe.

Tab. 3.2

Individuelle molare Quotienten der Schilddrüsenhormonspiegel, errechnet aus nmol/l : nmol/l (2. Spalte) bei Neugeborenen am 3. Lebenstag. In der 1. Spalte sind die Lagemaße der Schilddrüsenparameter für die jeweilige Untergruppe (n = 10) angegeben (n.s. = nicht signifikant)

Neugeborene 3. Tag	Hormonkonzentration im Serum				molares Verhältnis		
	TSH μE/ml (nmol/l)	T4 μg/dl (nmol/l)	T3 ng/dl (nmol/l)	rT3 ng/dl (nmol/l)	T4/T3	T4/rT3	T3/rT3
Kontrollgruppe n = 10							
m	4,2	18,0	1,44	2,7			
	(232,9)	(2,22)	(4,2)		102,5	48,0	0,45
$\bar{x} \pm s$					103±16	48,2±20	0,52±0,2
PVP-Jod-Gruppe n = 10							
m	12,4	13,7	1,39	1,4			
	(176,7)	(1,94)	(3,1)		82,0	65,5	1,08
$\bar{x} \pm s$					89,2±29	67,6±26	0,89±0,42
Unterschied Kontroll- versus PVP-Jod-Gruppe							
p	≤0,001	≤0,001	n.s.	≤0,001	n.s.	n.s.	≤0,05

Bei der breiten Streuung der Werte können diese Unterschiede jedoch statistisch nicht gesichert werden.

Erwartungsgemäß lagen die rT3-Konzentrationen der Mütter um mehr als ein Zehnfaches tiefer als bei den Neugeborenen. Auch bei den Müttern war am 3. und 5. Lebenstag des Kindes die Tendenz zu niedrigen Werten in der PVP-Jod-Gruppe zu beobachten (s. Abb. 3.16):

0,35 gegenüber 0,41 ng/ml bei der Geburt, nicht signifikant, sowie
0,25 " 0,35 ng/ml am 3. Tag und
0,23 " 0,29 ng/ml am 5. Tag, $p < 0,05$ an beiden Tagen.

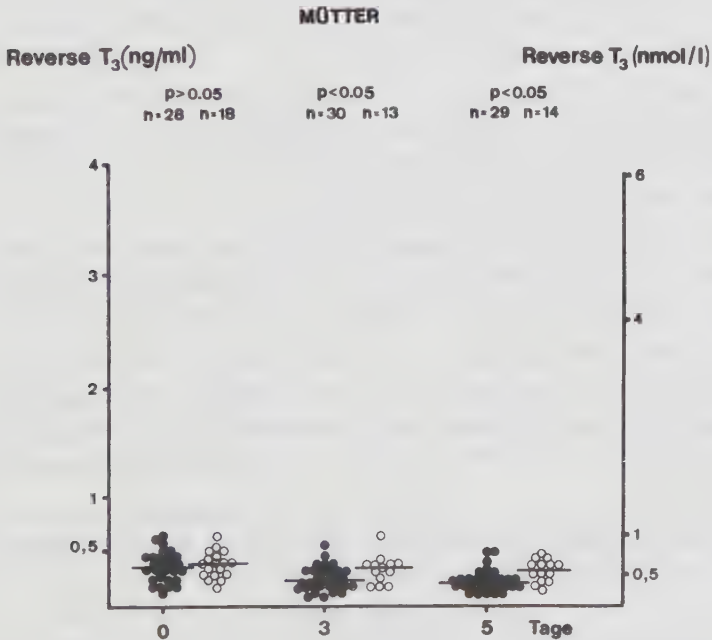


Abb. 3.16

Reverse T3-Konzentrationen bei 33 PVP-Jod-behandelten Müttern (●) und bei 18 Müttern der Kontrollgruppe (o). Die Anzahl der Bestimmungen ist wie bei den Neugeborenen stark reduziert (s. Text).

Balken = Median (vgl. auch Legende Ab. 3.10)

3.1.7. Einzelbeobachtungen und Vergleich mit klinischen Daten

Keines der untersuchten Neugeborenen bot eindeutige Symptome einer Schilddrüsenfunktionsstörung; die Entwicklung einer Struma war nicht aufgefallen in der Gruppe der Jod-exponierten Neugeborenen.

Die klinischen Daten und Laborwerte der 13 Neugeborenen mit TSH-Erhöhung über 20 $\mu\text{E/ml}$ (Nr. 1-13) sind in Tab. 3.3 (S.71) angegeben.

Vier dieser Neugeborenen hatten außer der Hyperthyreotropinämie eine pathologische Erniedrigung der Schilddrüsenhormone (Nr. 10-13).

- Auf das Neugeborene 12 trifft die für das Neugeborenen-Hypothyreosescreening aufgestellte Definition der (transienten) Hypothyreose zu (Burrow 1980: TSH $>40 \mu\text{E/ml}$ im Serum und $\text{T}_4 <7 \mu\text{g/dl}$ ($<90 \text{ nmol/l}$)).
- Ein anderes reifes Neugeborenes könnte aufgrund der Laborwerte - niedrige T_3 -Spiegel und TSH-Erhöhung - den Zustand einer transienten Hypothyreose geboten haben (Nr. 11).
- Das kranke Frühgeborene Nr. 13 zeigte zunächst eine bei der Schilddrüsenhormonerniedrigung adäquate TSH-Sekretionssteigerung, während am 5. Lebenstag ein normaler TSH-Spiegel neben pathologisch erniedrigten Schilddrüsenhormonen vorlag.
- Ähnlich war das Verhalten der TSH- und T_4 -Konzentrationen bei dem kranken Reifgeborenen Nr. 10.

Bei diesen beiden letzten Neugeborenen ist die Differenzierung zwischen möglicherweise jodinduzierter Hypothyreose und einer durch Krankheit bedingten Änderung der Schilddrüsenparameter im Sinne eines "euthyroid-sick-syndrome" nicht leicht zu treffen.

Neugeborene	Geschlecht	GA	Geburtsgewicht	Apgar/Saling	PVP-J	Bemerkungen	Tag	TSH	T4	FT4	T3	rT3	J/Ser.	J/Urin
Nr.	SSW	g	1/5'	h				µE/ml	µg/dl	ng/dl	ng/ml	ng/ml	µg/dl	µg/dl
1. 	f	40	3410	9/9	34	Vorz. Bs., Chorioamnio- nitis	0	<u>8,5</u>	8,0	1,8	(0,4)	2,4	-	125,0
							3	<u>24,1</u>	10,3	1,8	-	1,58	-	-
							5	<u>21,7</u>	14,3	2,4	(1,7)	1,43	-	2,0
2. 	m	40	3015	12/11	18	Vorz. Bs., Hyperbilirubinämie	0	<u>2,8</u>	9,5	1,5	0,44	3,78	47,5	675,0
							3	<u>21,0</u>	12,3	2,1	1,54	-	-	-
							5	<u>8,0</u>	18,3	3,2	2,9	-	-	40,0
3. 	f	39	2740	9/11	30	Vorz. Bs.; Pyoder- mie 4. Ltq., PVP-J	0	<u>5,1</u>	11,2	1,6	0,54	-	-	175,0
							5	<u>36,0</u>	12,4	1,8	1,43	-	-	100,0
4. 	m	39	2800	9/10	28	Hoher vorz. Bs.	0	<u>16,5</u>	7,2	1,1	0,41	-	77,5	330,0
							5	<u>30,0</u>	11,3	1,7	1,31	-	-	8,0
5. 	m	41	3210	9/11	24	Vorz. Bs., Sectio	0	<u>6,9</u>	10,5	1,6	0,52	-	40,0	175,0
							5	<u>33,8</u>	11,6	1,9	1,31	-	-	47,5
6. 	f	40	2850	12/11	13	Vorz. Bs.	0	<u>4,8</u>	9,8	1,7	0,36	-	82,5	305,0
							3	<u>21,8</u>	-	-	-	-	-	-
							5	<u>27,1</u>	10,9	1,9	1,57	-	-	157,0
7. 	m	41	3630	6/8	21	Geburtsstillstand, Depressionszustand	0	<u>31,2</u>	13,9	1,6	0,5	3,08	-	350,0
							3	<u>33,9</u>	14,0	2,6	1,8	1,26	-	-
							5	<u>27,5</u>	12,3	1,8	1,8	1,06	-	250,0
8. 	m	40	3005	10/10	50	Vorz. Bs., Chorioamnio- nitis	0	<u>14,6</u>	9,7	1,7	(0,46)	-	217,0	1325,0
							5	<u>28,4</u>	12,7	2,2	(1,4)	-	-	325,0
9. 	f	36	2560	11/11	10	Vorz. Bs., Hyperbilirubinämie	0	<u>50,1</u>	9,1	1,6	0,57	2,29	-	310
							3	<u>39,2</u>	13,1	2,3	1,52	1,54	-	-
							5	<u>10,5</u>	14,7	2,2	1,8	1,33	-	30
10. 	m	40	4030	7/9	44	Vorz. Bs., postpart. Depression, Beatmung; PVP-J 5. Ltq.	0	<u>11,0</u>	<u>5,4</u>	1,0	0,25	2,12	675,0	182,0
							3	<u>26,0</u>	<u>9,2</u>	2,2	<u>1,3</u>	-	-	-
							5	<u>2,5</u>	<u>1,1</u>	<u>0,5</u>	<u>0,25</u>	-	-	30,0
11. 	f	39	3240	9/11	24	Vorz. Bs., Sectio	0	<u>37,1</u>	7,4	1,5	(0,36)	2,04	-	450,0
							3	<u>12,6</u>	13,0	2,4	(0,83)	-	-	-
							5	<u>23,1</u>	12,6	2,4	(0,23)	-	-	60,0
							10	<u>6,4</u>	15,4	2,8	(2,4)	-	-	-
12. 	m	41	3140	12/12	10	Vorz. Bs., Hyperbilirubinämie	0	<u>8,1</u>	<u>9,3</u>	1,7	<u>0,34</u>	-	62,0	1300,0
							5	<u>43,3</u>	<u>6,2</u>	<u>1,0</u>	<u>0,7</u>	-	-	83,0
13. 	f	34	1650	6/7	144	Vorz. Bs., Hypotrophie, Depressionszustand, Infektion	0	<u>32,3</u>	<u>5,0</u>	-	-	-	-	31,0
							3	<u>20,1</u>	<u>5,5</u>	-	<u>0,61</u>	-	-	-
							5	<u>4,6</u>	<u>4,8</u>	-	<u>0,61</u>	-	-	1,3

Tab. 3.3

Klinische Daten und Laborwerte der Neugeborenen mit transienter Hyperthyreotropinämie bzw. Verdacht auf transiente Hypothyreose (Nr. 1-9 bzw. Nr. 10-13).

Die Symbole repräsentieren die Neugeborenen, deren TSH- und T4-Verlaufskurven auf Seite 55 und 60 (Abb. 3.6 bzw. 3.9) dargestellt sind. Pathologische Werte sind durch Umrandung hervorgehoben, Grenzbefunde durch Unterstreichen.

Die in Klammern gesetzten T3-Konzentrationen, gemessen an einer anderen Standardpräparation (vgl. Text S. 64), sind nur zur Orientierung angegeben.

Apgar/Saling-Schema: Untersuchung unmittelbar post partum und nach 5 Minuten, Punkteskala von 0-12 (schlechter bis optimaler Zustand).

Von den 9 verbleibenden Reifgeborenen mit Hyperthyreotropinämie hatten 5 (Nr. 3-7) Thyroxinspiegel (gesamt und frei) unterhalb der Werte der Kontrollgruppe, aber noch nicht im pathologischen Bereich.

Die klinischen Daten und Hormonspiegel der 8 Neugeborenen mit Hypothyroxinämie ohne TSH-Erhöhung sind in Tab. 3.4 wiedergegeben.

Möglicherweise ist die nur im Nabelschnurblut gefundene alleinige T4-Erniedrigung (Neugeborene Nr. 14,16,18-21) Ausdruck einer Normalvariante, da alle anderen Parameter, selbst das freie Thyroxin, meist keine pathologischen Spiegel erreichten. Eine nach der Geburt bestehende Hypothyroxinämie wurde noch bei den kranken und unreifen Neugeborenen Nr. 15 und 17 gefunden, die gleichfalls deutlich niedrige T3-Spiegel aufwiesen.

Zwei klinisch gesunde Reifgeborene (Nr. 22 und 23) fielen durch pathologisch niedrige T3-Spiegel und niedrig-normale T4-Konzentrationen bei nicht erhöhtem TSH-Wert auf.

Das kranke Neugeborene Nr. 24 zeigte keine pathologischen Veränderungen der Schilddrüsenparameter.

Neugeborene	Geschlecht	GA	Geburtsgewicht	Appar./Saling	PVP-J	Bemerkungen	Tag	TSH	T4	FT4	T3	rT3	J/Ser.	J/Urin
Nr.	SSW	g	1/5'	h				µE/ml	µg/dl	ng/dl	ng/ml	ng/ml	µg/dl	µg/dl
14.	m	37	2850	11/11	20	Vorz. Bs., Hyperbilirubinämie	0	10,7	6,0	0,9	(0,29)	1,87	-	325,0
							3	19,5	14,8	2,6	(2,4)	1,77	-	-
							5	6,7	12,7	2,4	(1,56)	1,26	-	275,0
15.	m	39	2985	7/3	14	Vorz. Bs., Chorio- amnionitis, Sectio, Beatmung 1. Ltg.	0	4,8	-	-	-	-	-	150,0
							3	6,2	6,4	1,3	(0,44)	2,0	-	-
							5	12,0	-	-	-	-	-	6,8
16.	m	36	1940	11/10	140	Vorz. Bs., Hypotrophie	0	6,8	6,8	1,3	0,56	2,27	-	145,0
							3	5,2	7,4	1,4	0,8	1,34	-	-
							5	12,2	14,3	2,2	2,13	1,6	-	3,0
17.	m	35	2360	12/12	10	Vorz. Bs., Aspira- tionspneumonie, Beatmung bis 4. Ltg.	0	11,2	7,2	1,35	0,28	-	72,5	-
							5	0,6	2,6	0,6	0,33	-	-	1,2
18.	f	38	2870	11/12	10	Vorz. Bs.	0	3,1	6,7	1,2	0,25	-	50,0	145,0
							5	10,1	16,3	3,0	1,75	-	-	25,0
19.	m	40	3940	12/12	5	Vorz. Bs.	0	4,9	6,9	1,4	0,34	-	20,0	53,0
							5	2,1	16,4	3,0	1,93	-	-	2,0
20.	m	39	2920	9/11	60	Vorz. Bs.	0	8,5	5,0	0,9	0,25	-	41,0	750,0
							5	1,2	11,4	1,9	-	-	-	88,0
21.	m	39	2520	12/11	11	Vorz. Bs.	0	14,4	6,8	1,4	0,25	-	26,0	85,0
							5	4,6	9,1	2,2	1,07	-	-	2,0
22.	f	42	3850	11/11	39	Vorz. Bs.	0	17,7	8,2	1,3	(0,4)	2,06	-	875,0
							3	7,7	7,8	1,0	(0,49)	-	-	-
							5	8,5	7,7	1,0	(1,1)	1,03	-	240,0
23.	f	39	3000	12/11	27	Vorz. Bs., 3. Ltg. PVP-J-Salbe	0	7,1	7,6	1,3	0,31	3,69	50,0	625,0
							3	6,7	9,9	1,9	0,55	2,22	-	-
							5	15,6	10,1	1,6	0,73	2,04	-	275,0
24.	m	40	2850	10/11	39	Vorz. BS., <u>Vitium cordis</u>	0	8,2	8,3	1,3	0,32	-	145,0	1750,0
							5	18,7	11,5	1,7	1,03	-	-	330,0

Tab. 3.4

Klinische Daten und Laborwerte der Neugeborenen mit Hypothyroxinämie (Nr. 14-21) und/oder Hypotrijodthyroninämie (Nr. 22 und 23) ohne pathologische TSH-Erhöhung. Daten eines kranken Neugeborenen ohne Schilddrüsenfunktionsstörung (Nr. 24). Weitere Erklärungen s. Tab. 3.3

In Tab. 3.5 sind die klinischen Daten gegenüber den verschiedenen Störungen des Schilddrüsenhormonhaushaltes aufgeschlüsselt. Alle 4 an der prospektiven Studie beteiligten frühgeborenen und 3 von 4 kranken Neugeborenen zeigten pathologische Veränderungen, während sich bei 8 (13,8 %) von 58 gesunden Reifgeborenen eine Hyperthyreotropinämie und eine transiente Hypothyreose nach Screening-Definition bei 1 Reifgeborenen (1,7 %) findet.

Tab. 3.5

Anzahl der Neugeborenen mit pathologischen Veränderungen der Schilddrüsenfunktion*, bezogen auf den klinischen Zustand

	Transiente Hypothyreose ^{o)}	TSH↑	T4↓	T3↓	Summe
Reifgeborene	1 (1 nur TSH↑ u. T3↓)	7	5	2	16
" , krank	(1)	1	1	-	3
Frühgeborene		1			} 4
" , hypotroph			1		
" , krank	1		1		
Summe	4	9	8	2	

*) : TSH↑ = TSH > 20 µE/ml,
T4↓ = T4 < 7 µg/dl (< 90 nmol/l),
T3↓ = T3 < 0,8 ng/ml (< 1,2 nmol/l),
o) = TSH↑ und T4↓ (und/oder T3↓)

In Tab. 3.6 wird das Vorkommen von Geburt durch Sectio und Hyperbilirubinämie bei Neugeborenen mit Hyperthyreotropinämie, welches überzufällig häufig (Klett 1981c, Larsson 1981) sein soll, mit der Inzidenz bei Neugeborenen ohne Hyperthyreotropinämie verglichen (innerhalb der PVP-Jod-Gruppe). Die prozentuale Häufigkeit ist in der Gruppe der Neugeborenen mit Hyperthyreotropinämie erhöht, aber bei der geringen Fallzahl ist eine verallgemeinernde Aussage nicht zulässig. In der Kontrollgruppe waren Sectio und Hyperbilirubinämie nicht mit TSH-Erhöhungen vergesellschaftet.

Tab. 3.6

Häufigkeit von Sectio und Hyperbilirubinämie bei PVP-Jod-exponierten Neugeborenen mit und ohne Hyperthyreotropinämie

Anzahl der Neugeborenen	Hyperbilirubinämie	Sectio
TSH >20 μ E/ml	3	2
13 Neugebor. = 100 %	(23,1 %)	(15,4 %)
TSH <20 μ E/ml	6	5
53 Neugebor. = 100 %	(11,3 %)	(9,4 %)

3.2. Ergebnisse der retrospektiven Untersuchung

3.2.1. Jodanalysen in Urinproben aus dem Neugeborenen-Screening

Die Jodkonzentration im Urin der 99 Neugeborenen, die im Hyperthyreose-Screening wegen erhöhter TSH-Werte aufgefallen waren (Gruppe I), reichte von 1,25 bis 1400 µg/dl (0,12 - 110,3 µmol/l), der Median lag bei 62,5 µg/dl (4,93 µmol/l); die Vergleichsgruppe (II) zeigte deutlich niedrigere Werte im Urin vom 5. Lebenstag: $m = 2,75 \mu\text{g/dl}$ (0,22 µmol/l), Spannweite 1,2 bis 23 µg/dl (0,01 - 1,81 µmol/l). Die Häufigkeitsverteilung ist in Abb. 3.17 dargestellt. Der 90 %-Quantilbereich (5 %-bis 95 %-Grenze) in Gruppe II reichte von 1,2 bis 16 µg/dl (0,01 - 1,26 µmol/l), und wir betrachten alle Neugeborenen, deren Jodausscheidung im Urin oberhalb von 16 µg/dl (1,26 µmol/l) liegt, als jodkontaminiert. Dieser Grenzwert wird auch durch die Ergebnisse der prospektiven Untersuchung bestätigt.

In Gruppe II hatten 4 von 87 Neugeborenen Jodwerte oberhalb dieser 95 %-Grenze, die Inzidenz der Jodkontamination betrug somit 1:22; in Gruppe I waren 76 Neugeborene (76,8 %) als jodkontaminiert anzusehen (Inzidenz 1:1,3). Schlüsselt man die Gruppe der 99 Neugeborenen mit TSH-Erhöhung nach Geburtskliniken auf, so zeigten

1. von den 60 in der Frauenklinik Neukölln geborenen Kindern, die perinatal der PVP-Jod-Infektionsprophylaxe ausgesetzt waren, 54 (90 %) und
2. von den 39 in anderen Kliniken Geborenen 21 (54 %) eine erhöhte Jodausscheidung im Urin.

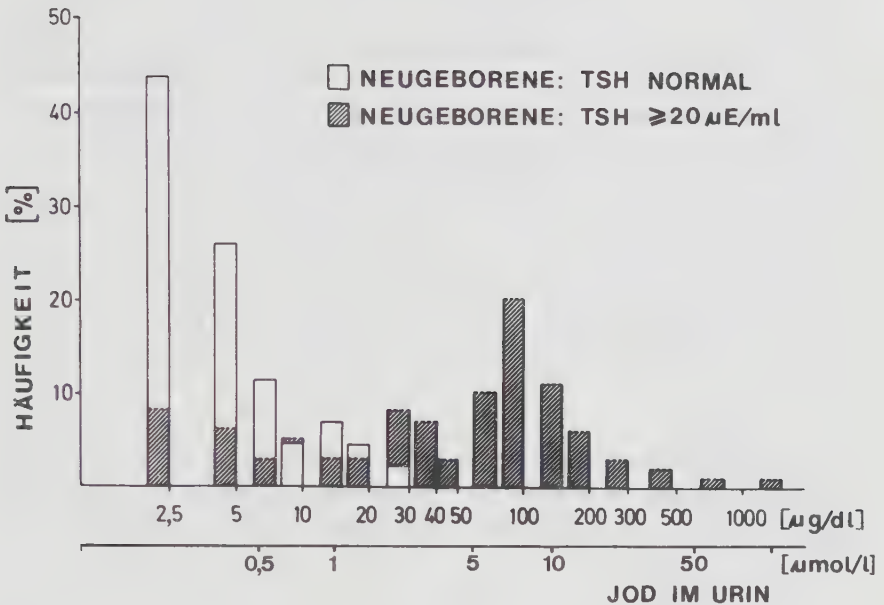


Abb. 3.17

Häufigkeitsverteilung der Jodkonzentrationen im Urin des 5. Lebensstages bei 99 Neugeborenen mit gleichzeitiger Hyperthyreotropinämie (▨) und bei 87 Neugeborenen ohne Hyperthyreotropinämie (□). Die logarithmische Einteilung der Abszisse ist zu beachten.

Die in Gruppe I erfaßten TSH-Konzentrationen vom 5. Lebenstag reichten von 20-152 $\mu\text{E/ml}$ Vollblut und zeigen auch hier keine Korrelation mit der Jodausscheidung im Urin (Abb. 3.18, $r < 0,1$). Bei der maximalen Jodausscheidung von 1400 $\mu\text{g/dl}$ (110,3 $\mu\text{mol/l}$) betrug der TSH-Wert 28 $\mu\text{E/ml}$ Vollblut und bei der TSH-Erhöhung von 152 $\mu\text{E/ml}$ die Jodausscheidung im Urin nur 20 $\mu\text{g/dl}$ (1,58 $\mu\text{mol/l}$).

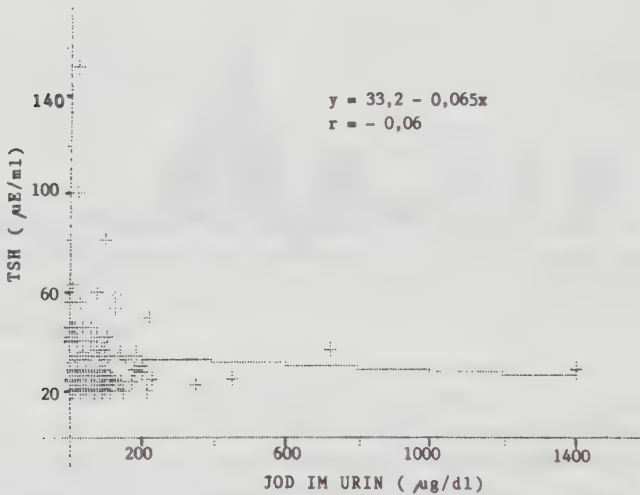


Abb. 3.18

Lineare Regressionsanalyse der Jodspiegel im Urin und der Höhe des TSH-Wertes bei 99 Neugeborenen mit Hyperthyreotropinämie am 5. Lebenstag.

(Umrechnungsfaktor in SI-Einheit: $\mu\text{g Jod/dl} \times 0,0788 = \mu\text{mol Jod/l}$)

3.2.2. Kontrolluntersuchung der Hyperthyreotropinämie

In Tab. 3.7 sind die Ergebnisse der Nachuntersuchungen der Neugeborenen aus Gruppe I den Hormonkonzentrationen der während der Untersuchungsperiode entdeckten Neugeborenen mit manifester konnataler Hypothyreose gegenübergestellt. Daraus geht hervor, daß sich selbst hohe TSH-Konzentrationen innerhalb kurzer Zeit normalisierten (TSH < 10 μ E/ml Vollblut), bzw. innerhalb einer Woche von 152 μ E/ml Vollblut auf 18 μ E/ml Vollblut abfielen und die Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei der Nachuntersuchung nicht erniedrigt waren. Die persistierende Hypothyreose führte hingegen zu einem weiteren TSH-Anstieg und zu deutlich niedrigen Thyroxin-Spiegeln, wie bei den hier angeführten Neugeborenen.

Die Jodbestimmung im Urin erleichterte bei diesen Neugeborenen die Differentialdiagnose zwischen jodinduzierter transienter und konnataler Hypothyreose nicht, denn bei beiden war die Jodausscheidung erhöht.

Tab. 3.7

Jodspiegel im Urin und TSH-Konzentration (im Vollblut auf Filterpapier) von 99 Neugeborenen mit Hyperthyreotropinämie am 5. Lebenstag und von 2 Neugeborenen mit konnataler Hypothyreose sowie deren Werte der Kontrolluntersuchungen zwischen dem 7. und 21. Lebenstag (bei denen in 39 bzw. 2 Fällen die Schilddrüsenhormone im Serum bestimmt wurden).

	Jod/Urin μ g/dl (μ mol/l)	TSH (μ E/ml Voll- blut)	T4 μ g/dl (nmol/l)	FT4 ng/dl (pmol/l)	T3 ng/ml (nmol/l)
<u>Hyperthyreotropinämie</u>					
n=99 5. Lebenstag m (n=39*)	62,5 (4,93)	27			
r	1,25-1400 (0,12-110,3)	30 - 152			
7.-21. Lebenstag m		< 6	14,1* (182)	2,2* (28,4)	1,94* (2,99)
r		< 6 - 18	8,2-21,8 (106-281)	1,7-3,0 (22-38,7)	0,9-4,86 (1,4-7,5)
<u>Hypothyreose</u>					
K.U. 5. Lebenstag	123 (9,69)	54			
- 8. Lebenstag		120	5,9 (76,1)	0,8 (10,3)	-
H.S. 5. Lebenstag	95 (7,49)	70			
7. Lebenstag		70			
10. Lebenstag		110	1,5 (19,4)	0,3 (3,9)	-

4. Diskussion

4.1. Diskussion der Methoden

Präzision und Reproduzierbarkeit einer Methode können anhand der statistischen Qualitätskontrolle erfaßt werden. Sie hängen von der Größe des zufälligen Fehlers, der methodischen Variabilität und der Änderung äußerer Bedingungen ab.

Als relatives Maß der Streuung eines Kontrollwertes, der mehrmals innerhalb eines Ansatzes und in aufeinanderfolgenden Ansätzen bestimmt wurde, diente der Intra- bzw. Inter-Assay-Variationskoeffizient.

Der Variationskoeffizient innerhalb eines Assays lag bei den verschiedenen angewandten Methoden zwischen 3,6 und 7,6 % und damit innerhalb der für moderne Radioimmunoassays abzeptierten Präzisionsbereiche (bis 10 %).

Der im vorliegenden Untersuchungszeitraum ermittelte Inter-Assay-Variationskoeffizient betrug 5 bis 13,3 % und war erwartungsgemäß bei niedrigen Meßwerten am höchsten (rT3 - VK). Er lag aber noch deutlich unter der Grenze von 20 %, die mit einer guten Reproduzierbarkeit der im Radioimmunoassay bestimmten Werte noch vereinbar ist (Strecker 1979).

Die Sensitivität war bei diesen Methoden, insbesondere bei den niedrigen T3- (im NSB) und rT3-Konzentrationen (bei den Müttern) zur Bearbeitung der Fragestellung ausreichend.

Bei der Beurteilung der Jodkonzentrationen im Urin ist zu berücksichtigen, daß diese linear von der glomerulären Filtrationsrate abhängen, d.h. die Jodausscheidung steigt mit der Inulin-Clearance an; Jod wird tubulär passiv rückresorbiert (Briker 1955, Katz 1975). Die Urin-Einzelproben erlauben somit keine quantitative Messung der Jodkontamination; deren Jodkonzentration ist eher als Indikator zu verstehen und, wie in dieser Un-

tersuchung gezeigt werden kann, als ein solcher auch gut verwendbar. Ferner ist bei den Müttern eine direkte Kontamination des Urins mit PVP-Jod-Lösung nicht auszuschließen, da der Urin nur selten durch Kathetrisierung gewonnen wurde.

Die Jodkonzentration im Serum spiegelt dagegen die tatsächlich resorbierte Jodmenge wider. In den Gesamt-Jodwert geht allerdings die Menge der in den Schilddrüsenhormonen enthaltenen Jodatome mit ein. Diese kann, nach einer Versuchsreihe von Heidemann (1981), bei der angewandten Methode und in den untersuchten Gruppen mindestens 0,34 (0,027 $\mu\text{mol/l}$) und maximal 6,93 μg Jodid/dl (0,55 $\mu\text{mol/l}$) betragen. Obwohl in dieser Untersuchung die Erhöhung des freien Jodanteils sehr gut durch das Gesamt-Jod wiedergegeben wird, könnte das aus den Schilddrüsenhormonen stammende Jod eine der möglichen Ursachen dafür sein, daß keine Korrelation zwischen der Jodkonzentration im Serum und der Schilddrüsenfunktion besteht.

In der Muttermilch hingegen sind die Jodkonzentrationen fast ausschließlich durch den freien Jodanteil bedingt, da nach neueren Untersuchungen in der Muttermilch Schilddrüsenhormone nur in verschwindend geringer Menge nachweisbar sind (Möller 1983, Sato 1979) (vgl. S. 83).

Die Anwendung eines Radioimmunoassays zur Bestimmung des freien T4 ist bei den hier untersuchten Probanden von besonderem Interesse, da sich sowohl bei den Neugeborenen, insbesondere in der hinsichtlich des Gestationsalters heterogenen PVP-Jod-Gruppe, als auch bei den Müttern die häufig vom üblichen Normbereich abweichenden TBG-Konzentrationen auf die Gesamt-T4-Spiegel auswirken und nur der ungebundene Hormonanteil die tatsächliche Schilddrüsenfunktion wiedergibt.

Die Brauchbarkeit der hier verwendeten kinetischen Methode wurde von zahlreichen Autoren anhand der guten Übereinstimmung mit der Gleichgewichtsdialyse (Braverman 1980, Chopra 1980) und der klinischen Schilddrüsenfunktion (Herrmann 1979, Klett 1979c, Böhner 1980) bestätigt.

Dennoch sind die Ergebnisse kritisch zu betrachten, denn Änderungen der TBG-Bindungskapazität (Gärtner 1979), wie sie auch bei Neugeborenen vorkommen (Chopra 1979, Klett 1981c), und ein absoluter TBG-Mangel (Braverman 1980) beeinträchtigen die Reaktion. Ferner kann das T4-FT4-Gleichgewicht, insbesondere bei Überschreiten der Reaktionszeit, durch die Bindung des FT4 an den Antikörper gestört werden. Die im Rahmen dieser Untersuchung gewonnenen FT4-Werte bei den normalen Neugeborenen stimmen mit Angaben in der Literatur (Klett 1979b und c, Hirano 1982, Klein 1982) überein, und sie scheinen auch bei den jodexponierten Neugeborenen der klinischen Schilddrüsenfunktion, soweit überhaupt beurteilbar, zu entsprechen, da sie bei gesunden Neugeborenen ohne Symptome der Hypothyreose, aber mit Hypothyroxinämie (Gesamt T4) meist im Normalbereich lagen. Die Bestimmung des freien T4 trug nicht zu wesentlich neuen Erkenntnissen bei.

4.2. Betrachtungen zur Jodresorption bei der vaginalen PVP-Jod-Infektionsprophylaxe

Die vorliegenden Daten bestätigen, daß das bei dieser Applikationsform zugeführte Jod rasch von den Müttern und Feten resorbiert wird. Eine fünfstündige PVP-Jod-Behandlung führt bereits zu deutlich erhöhten Serumjodspiegeln. Die außerordentlich gute Resorptionsleistung des Vaginalepithels für Jod wurde auch von anderen Untersuchern beobachtet (Quagliana 1963, King 1970, Safran 1981, Jacobson 1981); bereits eine einmalig zwei Minuten dauernde vaginale PVP-Jod-Applikation führt zu einem Anstieg des freien Jodids im Serum (Vorherr 1980). Es ist nicht bekannt, ob erst das Jod freigesetzt werden muß oder ob bereits der gesamte PVP-Jod-Komplex resorbiert wird. Bei Ratten ist die peritoneale Resorption des PVP-Moleküls möglich (Pfeuffer 1983).

Der Mechanismus der Jodübertragung auf den Feten ist auf verschiedene Arten denkbar:

- bei geschlossenem Cervikalkanal kann Jod aus dem mütterlichen Blut diaplacentar auf den Feten übergehen (Etling 1978),
- bei geöffnetem Geburtskanal gelangt das PVP-Jod direkt oder durch Resorption in die Amnionflüssigkeit, aus der es über den Gastrointestinaltrakt oder die Haut, welche beim Feten und Neugeborenen eine besonders gute Resorptionsfähigkeit aufweist (Solomon 1973, Chabrolle 1977, Castaing 1979), leicht vom Feten aufgenommen werden kann.
- Unter der Geburt wird PVP-Jod wahrscheinlich direkt auf den Feten über die bei interner Kardiotokographie gesetzte Kopfschwartenwunde übertragen.

Die fehlende Korrelation zwischen dem Jodangebot und der resorbierten Jodmenge, gemessen anhand der Serumspiegel des Jods, ist in Anbetracht der unterschiedlichen Anwendungsarten, Konzentrationen und Resorptionswege des PVP-Jods leicht verständlich. Ferner war die ununterbrochene Durchführung der PVP-Jod-Spülung in der angegebenen Art und Dauer nicht immer kontrollierbar. Auch andere Autoren beobachteten jedoch, daß die Jodkonzentration im Serum nicht mit der Dauer der Jodanwendung ansteigt, sondern ein Maximum innerhalb der ersten 24 Stunden erreicht (Görtz 1981).

Die Höhe der Jodspiegel im Serum hängt des weiteren von der Nierenfunktion ab. Zwar wurden die Jodspiegel im Serum am 5. Lebenstag nicht gemessen; die zu diesem Zeitpunkt bei den Müttern im Vergleich zu ihren Kindern niedrigeren Jodkonzentrationen im Urin weisen darauf hin, daß sie Jod entsprechend der höheren glomerulären Filtration schneller ausscheiden als die Neugeborenen. Offensichtlich reicht die Höhe der Jodspiegel im Serum auch nicht mehr aus, um am 5. Lebenstag zu erhöhten Jodkonzentrationen in der Muttermilch zu führen. Sofern die PVP-Jod-Zufuhr nach der Geburt nicht aufrechterhalten wird, kann die pränatale PVP-Jod-Infektionsprophylaxe nicht zu einer nennenswerten Jodübertragung mit der Muttermilch führen.

4.3. Diskussion der Schilddrüsenparameter und Vergleich mit Literaturangaben

Bei Müttern und Neugeborenen kommt es nach der perinatalen Jodexposition zu einer kurzfristigen, qualitativ gleichartigen Depression der Schilddrüsenfunktion. Die Veränderungen bei den Neugeborenen sind jedoch ausgeprägter und länger anhaltend als bei den Müttern, so daß in einigen Fällen bis zu fünf Tage nach Abschluß der Jodzufuhr Hyperthyreotropinämien und, in noch geringerer Zahl, transiente Hypothyreosen auftreten. Zwischen der Störung der Schilddrüsenfunktion der Mütter und ihrer Kinder ist im Einzelfall jedoch kein direkter Zusammenhang nachweisbar.

Bei globaler Betrachtung des postnatalen Verlaufes der Schilddrüsenhormone und des TSH von jodexponierten Neugeborenen und Müttern zeigt sich bereits zum Zeitpunkt der Geburt, d.h. in der untersuchten Gruppe nach Zufuhr von durchschnittlich 300 mg verfügbarem Jod in 17 Stunden, eine gegenüber der Kontrollgruppe signifikante Erniedrigung der Schilddrüsenhormonkonzentration. Sie ist als Ausdruck der akuten Blockade der Schilddrüsenhormonsynthese zu verstehen, zumal die Serumjodspiegel im Schnitt oberhalb der von Wolff und Chaikoff beschriebenen Grenze liegen. Die maximalen Veränderungen im Sinne einer Depression der Schilddrüsenfunktion äußern sich am 3. Lebenstag in einem hochsignifikanten Anstieg der TSH-Spiegel und in einem Abfall der T4-Konzentration. Am 5. Tag sind bei den Müttern diese Veränderungen noch erkennbar, aber weniger deutlich ausgeprägt, während bei den Neugeborenen neben einer Tendenz zur Normalisierung des freien Thyroxins in den meisten Fällen eine gegenüber der Vergleichsgruppe gesteigerte TSH-Sekretion weiter besteht oder sogar noch zugenommen hat. Aus der Literatur ist ein ähnliches Bild, wie es hier die Mütter bieten - ein Abfall der Schilddrüsenhormonkonzentration innerhalb des Normalbereiches und ein TSH-Anstieg, der auch über die Norm hinausgehen kann -, bei gesunden Erwachsenen nach Zufuhr von mindestens 15 mg Jod hinreichend bekannt (Vagenakis 1973, Sternthal 1980, Safran 1981). Da jedoch in dieser wie auch in den anderen Untersuchungen

die Schilddrüsenhormondepression länger als 48 Stunden anhält, muß überlegt werden, ob nicht ein anderer als der Wolff-Chaikoff-Effekt, nämlich die Blockade der Schilddrüsenhormonsekretion, vorliegt (vgl. Übersicht bei Braverman 1982).

In der vorliegenden Untersuchung unterscheidet sich die Konzentration der Schilddrüsenhormone bei der Geburt in der jodexponierten Gruppe kaum von der Kontrollgruppe; die Neugeborenen zeigen den bekannten postpartalen T₃-Anstieg. Eine gleichartige Reaktion nach excessiver Jodzufuhr wurde bisher nur von Vagenakis bei Erwachsenen beobachtet und als eine bei TSH-Hypersekretion relativ gesteigerte T₃-Ausschüttung gedeutet (Greer 1969).

Die Relation von T₄ zu T₃ in der PVP-Jod-Gruppe im allgemeinen und die Erniedrigung der T₄/T₃-Quotienten in der von den Neugeborenen gebildeten Gruppe könnten die Vermutung bestätigen, daß bevorzugt T₃ thyreoidal gebildet und sezerniert wird. Die signifikante Erniedrigung der reverse T₃ ist dann als Folge der niedrigen T₄-Konzentration zu verstehen, die einem Substratmangel in der peripheren T₄- zu rT₃-Monodejodierung entspräche.

Möglicherweise findet aufgrund eines unbekannten Faktors nach PVP-Jodexposition innerhalb der peripheren Konversion eine bevorzugte Bildung von T₃ statt.

Die an anderer Stelle geäußerte Vermutung, daß Jod den peripheren Schilddrüsenhormonmetabolismus beeinträchtigt, indem es die Konversion von T₄ zu T₃ behindert und statt dessen vermehrt rT₃ gebildet wird (Neeb 1979), wie es bei Anwendung einiger jodhaltiger Medikamente beschrieben wurde (Burger 1982), kann anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht bestätigt werden. Im Gegenteil ist der T₃/rT₃-Quotient bei den jodexponierten Neugeborenen signifikant erhöht gegenüber der Vergleichsgruppe. Ob die im Verlauf dieser Untersuchung aufgetretenen T₃-

Erniedrigungen bei 3 Neugeborenen durch Jod induziert sein können, oder ob nur eine verzögerte Reifung der 3,5,3'-Dyodase vorliegt, ist nicht zu erklären, auch durch Literaturangaben nicht. Ein bei Krankheit und Frühgeburt entstehendes "low T3-Syndrom" (Hesch 1981, Fisher 1983) scheint bei diesen Neugeborenen nicht vorzuliegen, da sie reif und gesund sind, und sowohl die absolute rT3-Konzentration als auch der T3/rT3-Quotient nicht erhöht sind.

Insgesamt wird anhand der vorliegenden Untersuchung deutlich, daß reife Neugeborene ähnlich wie Erwachsene mit einer Jodüberflutung meist gut fertig werden. Dennoch entwickeln 13,8 % der 58 reifen und gesunden Neugeborenen eine Hyperthyreotropinämie, und bei einem Reifgeborenen kommt es zur transienten Hypothyreose. Die Serumjodspiegel korrelieren jedoch nur sehr schwach mit dem Ausmaß der Schilddrüsenfunktionsstörung, offensichtlich beeinflussen andere Faktoren die Wirkung des Jods auf die Schilddrüsenfunktion ebenfalls.

4.4. Pathogenese der jodinduzierten Hypothyreose im Neugeborenenalter

Theodoropoulos (1979b) konnte nachweisen, daß neugeborene Ratten nach chronischer Jodzufuhr anders als ihre Mütter mit einer transienten Hypothyreose reagieren. Die intrathyreoidale T3- und T4-Erniedrigung bestätigte das Vorliegen eines Wolff-Chaikoff-Effektes. Die Mütter entwickelten eine Hyperthyreose; in einer kürzlich vorgenommenen Untersuchung wiesen jedoch prä- und postnatal jodexponierte Ratten-Neugeborene ebenfalls erhöhte Schilddrüsenhormonkonzentrationen auf (Klett 1983). Wenn nicht eine unterschiedliche Jodversorgung in der Vorperiode diese voneinander abweichenden Ergebnisse begünstigt hat in dem Sinn, daß ein Jodmangel das Eintreten des Wolff-Chaikoff-Effektes im Anschluß an übermäßige Jodzufuhr fördert (s. S. 87), muß die Gültigkeit des Rattenmodells für die Schilddrüsenfunk-

tion menschlicher Neugeborener in Frage gestellt werden; denn das gehäufte Auftreten transienter Hypothyreosen nach Jodbelastung im Neugeborenenalter gilt als gesichert (s.auch S. 22). Sowohl klinische und laborchemische als auch morphologische Veränderungen sind erfaßbar: die histologische Untersuchung der Schilddrüse verstorbener Neugeborener mit transienter jod-induzierter Hypothyreose zeigte bei Kolloidarmut die Zeichen gesteigerter Aktivität (Iancu 1974, Melvin 1978, Bucher 1983).

Während der Neugeborenenperiode bedingen mehrere Faktoren die besondere Empfindlichkeit der Schilddrüse gegenüber einer Jodüberflutung:

- Die postpartal physiologisch gesteigerte TSH-Sekretion führt zu vermehrter thyreoidaler Jodaufnahme.
- Das Escape-Phänomen (s.S. 8) kann erst bei reifen Neugeborenen vor anhaltender Jodüberflutung der Schilddrüse schützen, bei Frühgeborenen ist eine Hemmung der thyreoidalen Jodaufnahme noch nicht möglich (Sherwin 1982).
- Da bei Frühgeborenen sowohl der intrathyreoidale Jodgehalt als auch die Thyreoglobulinkonzentration herabgesetzt sind, ist der Jodeinbau in organische Verbindungen ineffizient (Ermans 1980, Delange 1983).

Der erhöhte Bedarf und Umsatz an Schilddrüsenhormonen im Neugeborenenalter (Guyda 1980) führt zusätzlich zu einer Belastung der Schilddrüsenfunktion.

Jodmangel vergrößert, nicht nur im Neugeborenenalter, die Gefahr einer jodinduzierten Blockade der Schilddrüse: nur bei vorbestehender ausreichender Jodversorgung kommt es rasch zum Einsetzen des Escape-Phänomens (Galton 1959, Braverman 1963).

4.5. Transiente Hypothyreose und Abhängigkeit vom klinischen Zustand

Die oben angeführten pathogenetischen Faktoren stimmen sehr gut mit der in der Literatur veröffentlichten Beobachtung und eigenen Daten überein, daß es bei Frühgeborenen aufgrund der Unreife der Schilddrüsenfunktion eher zur jodinduzierten transienten Hypothyreose kommt als bei reifen Neugeborenen (Delange 1978, Bucher 1983). Auffallenderweise werden Frühgeborene mit jod-induzierter transientser Hypothyreose besonders häufig von respiratorischen Störungen (Apnoe, Atemnotsyndrom) betroffen (Chabrolle 1978, Melvin 1978, Castaign 1979). Andererseits führen schwere Erkrankungen im Neugeborenenalter, wiederum das Atomnotsyndrom z.B., zu Veränderungen der Schilddrüsenhormonkonzentrationen (Cuestas 1979); das gleichzeitige Vorliegen von niedrigen T4- und TSH-Konzentrationen bei Frühgeborenen sowie schwerkranken Früh- und Neugeborenen (Schönberger 1983) wird als tertiäre Hypothyreose infolge Unreife des Hypothalamus gedeutet.

In jedem Fall ist die Differenzierung eines krankmachenden Effektes der Jodkontamination von möglicherweise physiologischen Zuständen bei schwerkranken und unreifen Neugeborenen problematisch, da innerhalb dieser Patientengruppen ebenfalls eine erhöhte Jodempfindlichkeit besteht. Besonders hinsichtlich einer in Frage kommenden Therapiebedürftigkeit (Delange 1978, Schönberger 1981, Klett 1981b) sind weitere Untersuchungen notwendig, die die zugrunde liegenden Bedingungen (Reife, Krankheit, Jodversorgung) getrennt beurteilen sollten.

Wie zum Teil aus anderen Untersuchungen bekannt (Zabransky 1976, Bucher 1983), zeigten weitere Faktoren, nämlich Sectio und Hyperbilirubinämie einen vergleichsweise geringeren Zusammenhang mit der Schilddrüsenfunktion.

4.6. Betrachtung zur Inzidenz der Jodkontamination bei Neugeborenen im Hypothyreosescreening

Die Ergebnisse der prospektiven Untersuchung zeigen, daß eine perinatale Jodexposition zur Hyperthyreotropinämie führen kann (19,7 %); parallel dazu wurden 7 von 66, also ca. 10 %, der jodexponierten Neugeborenen im Hypothyreosescreening mit kontrollbedürftigen Werten erfaßt.

Die retrospektive Untersuchung zeigt, daß tatsächlich bei 77 % aller Neugeborenen mit TSH-Erhöhung im Hypothyreose-Screening eine hohe Jodkonzentration im Urin vorliegt. Mehr als drei Viertel aller notwendigen Nachuntersuchungen können demnach unter den Bedingungen in Berliner geburtshilflichen Abteilungen durch eine Jodkontamination mitbedingt sein.

Wie bekannt und erwartet, zeigen 90 % der Neugeborenen aus der Frauenklinik Neukölln eine erhöhte Jodausscheidung; überraschend war es jedoch, daß auch in anderen Häusern in mehr als der Hälfte der Fälle die Hyperthyreotropinämie mit einer erhöhten Jodausscheidung im Urin einhergeht. Auf Anfrage wurde die Anwendung von jodhaltigen Medikamenten oder Desinfektionsmitteln dort verneint. Auch die im Verlauf der prospektiven Untersuchung gemachten Erfahrungen zeigen, daß vor allem PVP-Jod ein außerordentlich häufig verwandtes Desinfektionsmittel darstellt, dessen Anwendung in der Geburtshilfe unbesehen geschieht, ohne daß an den Jodgehalt oder die mögliche Auswirkung auf die Schilddrüsenfunktion bei Neugeborenen gedacht wird.

4.7. Folgerung für die Anwendung jodhaltiger Desinfektionsmittel im Neugeborenenalter

Auch wenn aus den vorliegenden Ergebnissen hervorgeht, daß die Hyperthyreotropinämie meist nur von einer mäßiggradigen Depression der Schilddrüsenfunktion begleitet ist und die Veränderungen innerhalb weniger Tage rückläufig sind, so ist doch die unkritische Anwendung jodhaltiger Desinfektionsmittel in der perinatalen Medizin aus folgenden Gründen abzulehnen:

- Die Hyperthyreotropinämie kann Ausdruck einer transienten manifesten Hypothyreose sein, wie hier bei einem von sieben im Screening erfaßten Neugeborenen, und auch ein kurzfristiger Schilddrüsenhormonmangel sollte im Neugeborenenalter vermieden werden, da er zu irreversiblen Hirnschäden führen kann.
- Das Erkennen der permanenten konnatalen Hypothyreose im Neugeborenen Screening wird erschwert und erst aufgrund von im weiteren Verlauf ansteigenden TSH-Werten ermöglicht. Bis dahin werden Eltern von Neugeborenen mit ausschließlich jod-induzierter Schilddrüsenfunktionsstörung unnötig beunruhigt. Es besteht daneben die Möglichkeit, daß bei gesunden Neugeborenen die jodinduzierte transiente Hypothyreose verkannt und als permanente Hypothyreose behandelt wird.
- Die Wirkung von Jod auf die Neugeborenen Schilddrüse führt letztlich zu einer Erhöhung der Anzahl der Nachuntersuchungen im Neugeborenen-Screening und auf diese Art zu erhöhtem Aufwand und Kosten.

Der nutzbringende Effekt der PVP-Jod-haltigen Desinfektionsmittel soll hier nicht grundsätzlich in Frage gestellt werden. Es muß jedoch bei der Anwendung von PVP-Jod ebenso wie bei anderen jodhaltigen Substanzen im Neugeborenenalter immer an eine Überwachung der Schilddrüsenfunktion in kurzfristigen Abständen gedacht werden. Gerade die Neugeborenen, die am empfindlichsten auf die Jodkontamination reagieren, die Frühgeborenen und schwerkranken Neugeborenen, werden jodhaltigen Desinfektions- und Röntgenkontrastmitteln im Rahmen der Intensivpflege am ehesten ausgesetzt.

5. Zusammenfassung

Zur Untersuchung des Einflusses eines vor und während der Geburt bei Müttern vaginal applizierten jodhaltigen Desinfektionsmittels auf die Schilddrüsenfunktion des Neugeborenen wurde eine prospektive Studie bei 66 PVP-Jod-exponierten Müttern und Neugeborenen bei der Geburt sowie am 3. und am 5. Tag nach der Geburt durchgeführt.

In Anlehnung an die auf S. 23 dargelegte Aufgabenstellung konnte folgendes gezeigt werden:

- 1) Bereits eine fünfstündige PVP-Jod-Exposition führte zu deutlich erhöhten Jodspiegeln bei Müttern und Neugeborenen. Eine Joderhöhung in der Muttermilch war aber am 5. Tag nicht nachweisbar.
- 2) Insgesamt löste der Jodüberschuß eine Schilddrüsenhormondepression aus, es kam jedoch nur bei einem Reifgeborenen zu einer transienten Hypothyreose und bei 12 weiteren Neugeborenen zur Hyperthyreotropinämie; keines der Neugeborenen war klinisch hypothyreoseverdächtig.
- 3) Auch die Mütter reagierten mit einer Schilddrüsenhormonniedrigung und einer TSH-Erhöhung auf die Jodzufuhr, allerdings ohne pathologische Werte zu erreichen.

Ein Zusammenhang zwischen Jodspiegeln oder Schilddrüsenfunktion bei Müttern und ihren Neugeborenen bestand nicht; gleichfalls konnte für beide Gruppen keine Korrelation zwischen Therapiedauer und Höhe der Jodspiegel im Serum aufgezeigt werden. Auch hängt die Höhe der Jodspiegel mit dem Ausmaß der Schilddrüsenfunktionsstörung nicht direkt zusammen, und es wurde deutlich, daß in der Gruppe der Neugeborenen Kranke und Frühgeborene empfindlicher auf Jodzufuhr reagierten als Reifgeborene.

- 4) Von den Hormonen im einzelnen waren Thyroxin, gesamtes und freies, sowie reverse T3 bei Müttern und Neugeborenen nach der Geburt erniedrigt, gleichzeitig war das TSH erhöht. Trijodthyronin war nur zum Zeitpunkt der Geburt erniedrigt. Die pathologischen Werte der Neugeborenen waren bei der Kontrolluntersuchung (8.-14. Lebenstag) wieder normalisiert.
- 5) Zusätzlich wurde in einer retrospektiven Studie die Auswirkung der Jodkontamination auf die Ergebnisse des Neugeborenen-Hypothyreose-Screenings geprüft. Tatsächlich hatten mehr als Dreiviertel von 99 Berliner Neugeborenen mit Hyperthyreotropinämie bei der Screening-Untersuchung eine erhöhte Jodausscheidung im Urin.

Sämtliche Daten waren mit den in einer passenden Kontrollgruppe erhobenen Werten verglichen worden.

Schlußfolgerung:

Bei Neugeborenen und Schwangeren sollte die Anwendung jodhaltiger Desinfektionsmittel mit Zurückhaltung und unter Kontrolle der Schilddrüsenparameter der Neugeborenen erfolgen, nicht nur, um die Effizienz des Screenings auf konnatale Hypothyreose nicht zu gefährden, sondern vor allem, um Neugeborene vor Schäden zu bewahren, die möglicherweise durch jodinduzierte Hypothyreose entstehen können.

6. Literaturverzeichnis

1. Abuid, J., Stinson, D.A., Larsen, P.R.:
Serum triiodothyronine and thyroxine in the neonate and the acute increase in these hormones following delivery.
J. Clin. Invest. 52: 1195-1199, 1973
2. Arbeitsgemeinschaft Hypothyreosescreening:
Ergebnisse der Umfrage 1982, Organisation: Klett, M., Müller, M., Universitäts-Kinderklinik Heidelberg
3. Ayromlooi, J.:
Congenital goiter due to maternal ingestion of iodides.
Obstet. Gynecol. 39: 383-822, 1972
4. Azukizawa, M., Murata, Y. et al.:
Effect of thyrotropin-releasing hormone on secretion of thyrotropin, prolactin, thyroxine and triiodothyronine in pregnant and fetal rhesus monkeys.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 43: 1020-1028, 1976
5. Bohner, J., Geiseler, D., Kallee, E.:
Freies Thyroxin im Serum.
Akt. Endocrin. 1: 235-243, 1980
6. Brasel, J.A., Boyd, D.B.:
Influence of thyroid hormone on fetal brain growth and development.
in: Perinatal Thyroid Physiology and Disease, S. 59-71, Fisher, D.A., Burrow, G.N. (Hrsg.), Raven Press, New York 1975
7. Braverman, L.E., Ingbar, S.H.:
Changes in thyroidal function during adaptation to large doses of iodide.
J. Clin. Invest. 42(8): 1216-1231, 1963
8. Braverman, L.E., Abreau, C.M., Brock, P., Kleinmann, R., Fournier, L., Odstrchel, G., Schoemaker, H.J.:
Measurement of Serum Free Thyroxine by RIA in Various Clinical States.
J. Nucl. Med. 21: 233-239, 1980
9. Braverman, L.E.:
Adverse effects of iodine on hormone synthesis and release.
in: Diminished Thyroid Hormone Formation, S. 139-155 Reinwein, D., Klein, E. (Hrsg.), Schattauer Vlg. Stuttgart 1982

10. Bricker, N.S., Hlad, C.G. jr.:
Observations on the mechanism of the renal
clearance of J 131.
J. Clin. Invest. 34: 1057-1072, 1955
11. Bucher, H., Torresani, T., Sobradillo, B., Frisch, H.,
Iseli, B., Illig, R.:
Führt PVP-Jod-Desinfektion von Neugeborenen zu
transienter Hypothyreose?
Schweiz.med.Wschr. 113: 671-679, 1983
12. Burger, A.G., Lambert, M.:
Einfluß jodhaltiger Medikamente auf den Thyroxin-
metabolismus.
Akt. Endokr. Stoffw. 3: 13-14, 1982
13. Burman, K.D., Read, J., Wartofsky, L. et al.:
Measurement of 3,3',5'-Triiodothyronine (Reverse
T3), 3-3'-L-Diiodothyronine, T3 and T4 in Human
Amniotic Fluid and in Cord and Maternal Serum.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 43(5), 1351-9, 1976
14. Burrow, G.N., Dussault, J.H.:
Guidelines for Neonatal Thyroid Screening Pro-
grams.
in: Neonatal Thyroid Screening, S. 307-310,
Burrow, G.N., Dussault, J.H. (Hrsg.), 1980
15. Carswell, F., Kerr, M.M., Hutchinson, J.H.:
Congenital goiter and hypothyroidism produced
by maternal ingestion of iodides.
Lancet 1: 1241-1243, 1970
16. Castaing, H., Fournet, J.P., Léger, F.A., Kiesgen, F.,
Piette, C., Dupard, M.C., Savoie, J.C.:
Thyroïde du nouveau-né et surcharge en iode après
la naissance.
Arch. Fr. Péd. 36(4): 356-368, 1979
17. Chabrolle, J.P., Rossier, A.:
Goiter and hypothyroidism in the newborn after
cutaneous absorption of iodine.
Arch. Dis. Child. 53: 495-498, 1978
18. Chopra, I.J., Sack, J., Fisher, D.A.:
Metabolic clearance and production rates of
3,3',5'-triiodothyronine (reverse T3),
3,3',5-triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4)
in fetal and adult sheep.
Clin. Res. 23: 127a (Abstr.), 1975a
19. Chopra, I.J., Sack, J., Fisher, D.A.:
Circulating 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T3)
in the human newborn.
J. Clin. Invest. 55: 1137-1141, 1975b

20. Chopra, I.J., Chua Teco, G.N., Nguyen, A.H., Salomon, A.H.:
In search of an inhibitor of thyroid hormone binding to serum proteins in nonthyroid illness.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 49: 63-69, 1979
21. Chopra, I.J., van Herle, A.J., Chua Teco, G.N. Nguyen, A.H.:
Serum free thyroxine in thyroidal and non thyroidal illness: A comparison of measurements by radio-immunoassay, equilibrium dialysis and free thyroxine index.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 51: 135-143, 1980
22. Courpotin, C., Léger, F.A., Labrune, B.:
Hypothyroïdie néonatale induite par la prise d'iode de potassium durant la grossesse.
Nouv. Presse Méd. 6: 4189-4191, 1977
23. Crooks, J., Tullock, M., Turnbull, A.C., Davidsson, D., Skulason, T., Snaedal, G.:
Comparative incidence of goiter in pregnancy in Iceland and Scotland.
Lancet 2: 625-627, 1967
24. Cuestas, R.A.:
Thyroid function in healthy premature infants.
J. Pediatr., 92: 963-967, 1978
25. Cuestas, R.A., Engel, R.R.:
Thyroid function in preterm infants with respiratory distress syndrome.
J. Pediatr., 94: 643-646, 1979
26. Czernichow, P., Greenberg, A.H., Tyson, J., Blizzard, R.M.:
Thyroid function studied in paired maternal-cord sera and sequential observations of thyrotropic hormone release during the first 72 hours of life.
Pediatr. Res. 5: 53-58, 1971
27. D'Angelo, S.A., Wall, N.R., Bowers, C.Y.:
Maternal fetal endocrine interrelations: demonstration of TSH-release from the fetal hypophysis in pregnant rats administered synthetic TRH
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 137: 175-178, 1971
28. Delange, F., Dodion, J., Walter, R., Bourdoux, P., Dalhem, A., Glinoe, D., Ermans, A.M.:
Transient hypothyroidism in the newborn infant.
J. pediatr. 92(6): 974-976, 1978
29. Delange, F., Iteke, F.B., Ermans, A.M.:
Nutritional factors involved in the goitrogenic action of cassava.
International Development Res. Centre Publ. Ottawa 184e, 1982

30. Delange, F.:
Iodine nutrition and thyroid function in the newborn.
in: Neonatal Screening, Hrsg.: Naruse, E., Irie, M.,
Excerpta Medica.
Int. Congr. Ser. 606: 27-31, 1983
31. Di Stefano, J.J., Fisher, D.A.:
Peripheral distribution and metabolism of the
thyroid hormones: A primarily quantitative assessment.
Pharm. Ther. B. 2: 539-570, 1976
32. Dowling, J.T., Freinkel, N., Ingbar, S.H.:
Thyroxine binding in sera of pregnant women.
J. Clin. Endocr. 16: 280-283, 1956
33. Dussault, J.H., Coulombe, P.:
Minimal placental transfer of L-thyroxine in the
rat.
Pediat. Res. 14: 228-231, 1980
34. Dussault, J.H., Mitchell, M.L., LaFranchi, S., Murphey,
W.H.:
Regional screening for congenital hypothyroidism:
Results of screening one million North American
infants with filterpaper spot T4-TSH.
in: Neonatal Thyroid Screening, Hrsg. Burrow, G.N.,
Dussault, J.H.
Raven Press, New York, 1980b
35. Ekins, R.:
Commercial RIA for free thyroxine.
Lancet 2: 1190-1191, 1979
36. Erenberg, A., Phelps, D.L., Lam, R., Fisher, D.A.:
Total and free thyroid hormone concentrations in
the neonatal period.
Pediatrics 53(2):211-216, 1974
37. Ermans, A.E.:
Disorders of iodine deficiency: endemic goiter
in: The Thyroid, S. 537-553, Werner, S.C., Ingbar,
S.H. (Hrsg.).
4th ed., Harper and Row, New York, 1978
38. Ermans, A.M., van Humskerker, A., Ketelbant-Balasse, P.,
Bourdoux, P., Delange, F.:
Alterations of intrathyroidal iodine metabolism
and increased risk of hypothyroidism in preterm
infants.
in: Thyroid Research VIII, S. 27-29, Hrsg. Stock-
ijl, J.R., Nagataki, S.
Australian Academy of Science, Canberra, 1980

39. Etling, N., Gehin-Fouqué, F., Vielh, J.P., Gautray, J.P.:
The iodine content of amniotic fluid and placental
transfer of iodinated drugs.
Obstet. Gynecol. 53: 376-380, 1979
40. Feldman, J.D.:
Iodine metabolism in pregnancy.
Am. J. Physiol. 192: 273-277, 1958
41. Fisher, D.A., Oddie, T.H., Epperson, D.:
Norethynodrel-mestranol and thyroid function.
J. Clin. Endocr. 26: 878-884, 1966
42. Fisher, D.A., Odell, W.D.:
Acute release of thyrotropin in the newborn.
J. Clin. Invest. 48: 1670-7, 1969
43. Fisher, D.A. (Ed.):
Recommendations for screening programs for con-
genital hypothyroidism.
J. Pediatr. 89: 692-694, 1976
44. Fisher, D.A., Dussault, J.H., Sack, J., Chopra, I.J.:
Ontogenesis of Hypothalamic-Pituitary-Thyroid
Function and Metabolism in Man, Sheep, and Rat
Rec. Prog. Horm. Res. 33: 59-116, 1977
45. Fisher, D.A., Klein, A.H.:
Thyroid development and disorders of thyroid func-
tion in the newborn.
New Engl. J. Med. 304(12): 702-712, 1981
46. Fisher, D.A.:
Thyroid function in premature infants.
in: Neonatal Screening, Hrsg. Naruse, H., Irie, M.
Excerpta Medica Int. Congr. Ser. No. 606: 3-7,
1983a
47. Fisher, D.A.:
2nd International Conference on Neonatal Thyroid
Screening. Progress report.
J. Pediatr. 102: 654, 1983
48. Frey, H.M.M., Rosenlund, B., Torgersen, J.P.:
Value of a single urine specimens in estimation of
24 hour urine iodine excretion.
Acta Endocrinol.(Kbh) 72: 287-289, 1973
49. Galina, M.P., Avnet, N.L., Einhorn, A.:
Iodines during pregnancy: An apparent cause of neo-
natal death.
N. Engl. J. Med. 267: 1124-1127, 1962
50. Galton, V.A., Pitt-Rivers, R.V.:
The effect of excessive iodine on the thyroid of
the rat.
Endocrinology 64: 835-837, 1959

51. Gärtner, R., Henze, R., Horn, K., Pickardt, C.R.,
Scriba, P.C.:
Microheterogeneity of Thyroxine-binding globulin
in different metabolic states.
Acta endocr. (Kbh) Suppl. 225: 9 Abstr., 1979
52. Gavaret, J.M., Pommier, J., Dème, D., Julien, M.F.,
Nunez, J.:
"In vivo" and "in vitro" regulation by iodide of
thyroglobulin iodination and thyroxine synthesis.
Horm. Metab. Res. 7: 166-172, 1975
53. Görtz, G., Häring, R.:
Wirkung und Nebenwirkung von Polyvinylpyrrolidon-
Jod.
Therapiewoche 31: 4364-4369, 1981
54. Greer, M.A., De Groot, L.J.:
Symposium on thyroid: the effect of stable iodide
on thyroid secretion in man.
Metabolism 5: 682-696, 1956
55. Greer, M.A., Rockie, C.:
Effect of Thyrotropin and the Iodine Content of the
Thyroid on the Triiodothyronine: thyroxine ratio
of newly synthesized iodothyronines.
Endocrinology 85: 244-250, 1969
56. Grüters, A., Poster:
1st Int. Conference on Neonatal Thyroid Screening.
Québec 1979
57. Grüters, A., l'Allemand, D., Beyer, P., Eibs, G., Korth-
Schütz, S., Oberdisse, U., Schwartz-Bickenbach, D.,
Weber, B.:
Neugeborenen-Hypothyreose-Screening in Berlin (West)
1978-1982.
Monatsschr. Kinderheilkd. 131: 100-105, 1983
58. Guyda, H.J.:
Therapy of congenital hypothyroidism: Evolution
of biochemical parameters.
in: Neonatal Thyroid Screening, Hrsq. Burrow, G.N.,
Dussault, J.H.
Raven Press, New York, S. 247-261, 1980
59. Habermann, J., Heinze, H.G., Horn, K., Kantlehner, R.,
Marschner, I., Neumann, J., Scriba, P.C.:
Alimentärer Jodmangel in der Bundesrepublik Deutsch-
land.
Dtsch. med. Wschr. 100: 1937-1945, 1975
60. Hadeed, A., Asay, L.D., Klein, A.H., Fisher, D.A.:
The significance of hypothyroxinemia in premature
infants with and without RDS.
Pediatrics 68: 494-498, 1981

61. Halnan, K.E.:
The radioiodine uptake of the human thyroid in pregnancy.
Clin. Sci. 17: 281-290, 1958
62. Hassan, A.I., Aref, G.H., Kassem, A.S.:
Congenital iodide-induced goiter with hypothyroidism.
Arch. Dis. Childh. 43: 702-704, 1968
63. Heidemann, P.H., Stubbe, P.:
Serum 3,5,3'-triiodothyronine, thyroxine and thyrotropin in hypothyroid infants with congenital goiter and the response to iodine.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 47: 189-192, 1978
64. Heidemann, P.H., Stubbe, P., Habermann, J.:
Die hypothyreote Jodmangelstruma im Neugeborenenalter.
Dtsch. med. Wschr. 104: 123-127, 1979
65. Heidemann, P.H.:
persönliche Mitteilung 1981
66. Heidemann, P.H.:
Die Struma im Neugeborenen- und Kindesalter in einem endemischen Jodmangelgebiet.
Habilitationsschrift, Georg-August-Universität Göttingen, 1982
67. Herrmann, J.:
Diagnostische Bedeutung der freien Schilddrüsenhormone im Serum.
Internist. Welt 4: 136-144, 1979
68. Hershman, J.M., Kojena, A., Friesen, H.G.:
Effect of thyrotropin-releasing hormone on human pituitary thyrotropin, prolactin, placental lactogen and chorionic thyrotropin.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 36: 497-501, 1973
69. Hertl, W., Odstrchel, G.:
Kinetic and thermodynamic studies of antigen-antibody interactions in heterogeneous reaction phases.
Molec. Immunol. 16: 173-178, 1979
70. Hesch, R.D. (ed.):
The low T3-Syndrome.
Sero Symp. 40, Academic Press, London 1981
71. Hirano, T., Singh, J., Srinivasan, G., Pildes, R.:
Postnatal thyroid function in low birth weight infants: A cross-sectional assessment of free thyroxine and thyroid hormones binding globulin.
Eur. J. Pediatr. 139: 244-246, 1982

72. Homoki, J., Birk, J., Loos, U., Rothenbucher, G., Fazetas, E.T.A., Teller, N.M.:
Thyroid function in term newborns with congenital goiter.
J. Pediatrics 86: 753-758, 1983
73. Hopper, A.G., Wilson, D.M., McDougall, I.R., Bayer, M.F., Heintz, R.L., Rosenfeld, R.G., Stevenson, D.K.:
Evaluation of serum free thyroxine levels in term, preterm and sick infants.
Clin. Res. 30: 113A, 1982
74. Hopton, M.R., Ashwell, K., Scott, I.V., Harrop, J.S.:
Serum free thyroxine concentration and free thyroid hormone indices in normal pregnancy.
Clin. Endocrinol. 18: 431-437, 1983
75. Hotelling, D.R., Sherwood, L.M.:
The effects of pregnancy on circulating triiodothyronine.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 33: 783-6, 1971
76. Iancu, T., Boyanower, Y., Laurian, N.:
Congenital Goiter Due to Maternal Ingestion of Iodide.
Am. J. Dis. Child. 128: 528-530, 1974
77. Illig, R.:
(Vortrag) 22. Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology, Satellite symposium on screening for congenital hypothyroidism.
Budapest, August 1983
78. Isaac, R.M., Hayek, A., Standefer, J.C., Eaton, R.P.:
Reverse-triiodothyronine to triiodothyronine ratio and gestational age.
J. Pediatr. 94: 477-479, 1979
79. Jacobsen, B.B., Andersen, H.J., Peitersen, B., Dige-Petersen, H., Hummer, L.:
Serum levels of thyrotropin, thyroxine and triiodothyronine in fullterm, small-for gestational age and preterm newborn babies.
Acta Paediatr. Scand. 66: 681-687, 1977
80. Jacobsen, B.B., Peitersen, B., Hummer, L.:
Serum concentrations of thyrotropin, thyroid hormones and thyroid hormone-binding proteins during acute and recovery stages of idiopathic respiratory distress syndrome.
Acta Paediatr. Scand. 68: 257-264, 1979
81. Jacobson, J.M., Usaf, M., Hankins, G.V. et al.:
Self-limited hyperthyroidism following intravaginal iodine administration.
Am. J. Obstet. Gynecol. 140: 472-473, 1981

82. Kajihara, A., Kojima, A. et al.:
Placental transport of thyrotropin-releasing-factor in the rat.
Endocrinology 90: 592-594, 1972
83. Kannan, U., Suha, M.K., Devi, P.K., Rastoji, G.K.:
Plasma thyrotropin and its response to thyrotropin-releasing hormone in pregnancy.
Obstet. Gyn. 42: 547-549, 1973
84. King, I.R., Diddle, A.W.:
Protein-bound iodine and T4 tests after vaginal application of povidone-iodine.
Am. J. Obstet. Gynecol. 108/8: 1175-1177, 1970
85. Klein, A.H., Augustin, A.V., Foley, T.P. jr.:
Successful laboratory screening for congenital hypothyroidism.
Lancet 1: 77, 1974
86. Klein, A.H., Foley, B., Kenny, F.M. Fisher, D.A.:
Thyroid hormone and thyrotropin responses to parturition in premature infants with and without respiratory distress syndrome.
Pediatrics 63: 380-385, 1979
87. Klein, A.H., Fisher, D.A.:
Thyrotropin-releasing hormone-stimulated pituitary and thyroid gland responsiveness and 3,5,3'-tri-iodothyronine suppression in fetal and neonatal lamb.
Endocrinology 106: 697-701, 1980
88. Klein, A.H., Oddie, T.H., Parslow, M., Foley, T.D. jr., Fisher, D.A.:
Developmental changes in pituitary-thyroid function in the human fetus and newborn.
Early Hum. Devel. 6: 321-330, 1982
89. Klett, M., Schönberg, D.:
Hypothyreosescreening bei Neu- und Frühgeborenen.
Therapiewoche 29: 8631-8633, 1979a
90. Klett, M., Heinrich, U., Mayer, P., Schönberg, D.:
Relationship between total thyroxine (T4), free thyroxine (FT4) and thyroxine-binding globulin (TBG) in preterm and term infants.
Acta endocr. (Kbh) 91, Suppl. 225: 11, 1979b
91. Klett, M., Heinrich, U., Mayer, P., Schönberg, D.:
Measurement of free thyroxine in the newborn: A reliable test to confirm euthyroidism in neonates with low T4-values.
Ped. Res. 13: 1190 abstr., 1979c

92. Klett, M., Holz, S., Wolf, D., Schönberg, D.:
Adverse effect of iodine containing contrast agents
on newborn thyroid function.
Pediatr. Res. 16: 1554 abstr., 1981a
93. Klett, M., Bohnert, R., Schönberg, D.:
Schilddrüsenfunktion und neonatale Mortalität.
Monatsschr. Kinderheilk. 129: 55-56, 1981b
94. Klett, M.:
Untersuchungen zur Schilddrüsenfunktion in der Neu-
geborenenperiode.
Thieme Copythek, Stuttgart, 1981c
95. Klett, M.:
Einfluß der pränatalen und postnatalen Jodkontami-
nation auf die Schilddrüsenfunktion der neugeborenen
Ratte.
Inauguraldissertation, Heidelberg 1983
96. Köhrle, J.:
Physiologische und biochemische Grundlagen des
extrathyreoidalen Stoffwechsels von L-Thyroxin und
anderen Jodthyroninen.
Akt. Endokr. Stoffw. 3: 2-12, 1982
97. Koutras, D.A., Alexander, W.D., Harden, R.M., Wayne, E.:
Effect of small iodine supplements on thyroid func-
tion in normal individuals.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 24: 857-862, 1964
98. Koutras, D.A.:
Clinical aspects of excess iodine in iodine defi-
ciency.
J. Molec. Med. 4: 139-149, 1980
99. Krulich, L., Hefco, E., Ojeda, S.R.:
Postnatal development of pituitary thyroid func-
tion in the rat.
Program. Endocr. Soc. Abstr. 179: S.146, 1976
100. Lamas, L., Ingbar, S.H.:
The effect of varying iodine content on the sus-
ceptibility of thyroglobulin to hydrolysis by thyroid
acid protease.
Endocrinology 102: 188-197, 1978
101. Larsson, A., Ljunggren, J.G., Ekman, K., Nilssen, P.,
Olin, P., Bodegard, G.:
Screening for congenital hypothyroidism.
Acta paed. scand. 70: 147-153, 1981
102. Meinhold, H., Wenzel, K.W., Schürnbrand, P.:
Radioimmunoassay of 3,3',5'-triiodo-L-thyronine(re-
verse T3) in human serum and its application in dif-
ferent clinical states.
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 13: 571-574, 1975

103. Meinhold, H., Dudenhausen, J.W., Wenzel, K.W.,
Saling, E.:
Amniotic fluid concentrations of 3,3'5'triiodo-
thyronine and thyroxine in normal and complicated
pregnancy.
Clin. Endocrinol. 10: 353-365, 1979
104. Meinhold, H.:
Schilddrüsenhormonmetaboliten.
Thieme Copythek, Stuttgart, S. 30-31, 1980
105. Melmed, S., Harada, A., Murata, Y., Socol, M., Reed, A.,
Carlson, H.E., Azukizawa, M., Martin, C., Jorgensen, E.,
Hershman, J.M.:
Fetal response to thyrotropin-releasing-hormone after
thyroid hormone administration to the rhesus monkey:
lack of pituitary suppression.
Endocrinology 105(2): 334-341, 1979
106. Melvin, G.R., Aceto, T. jr., Barlow, J. et al.:
Iatrogenic congenital goiter and hypothyroidism
with respiratory distress in a newborn.
South Dakota J. Med. 31(10): 15-19, 1978
107. Miething, R.:
Transitorische Hypothyreose bei Früh- und Neugebo-
renen nach Amniofetographie während der Schwanger-
schaft.
Klin. Pädiat. 193: 372-374, 1981
108. Möller, B., Bjorkheim, I., Falk, O., Lantto, O.,
Larsson, A.:
Identification of Thyroxine in Human Breast Milk.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 56: 30-34, 1983
109. Mönch, E., Grüters, A., Helge, H.:
Ein Jahr erweitertes Neugeborenen Screeningprogramm
zur Früherfassung angeborener Stoffwechselstörungen.
Berliner Ärztekammer 11: 654, 1979
110. Morrison, J.C., Boyd, M., Friedman, B.I. et al.:
The effects of Renografin 60 on the Fetal Thyroid.
Obstet. Gynecol. 42: 99-103, 1973
111. Nagataki, S., Ingbar, S.H.:
Relation between qualitative and quantitative alter-
ations in thyroidic hormone synthesis induced by
varying doses of iodine.
Endocrinology 74: 731-736, 1964
112. Nagataki, S., Shizume, K., Nakao, K.:
Alterations in intrathyroidal iodine metabolism in
response to chronic iodide administration.
Endocrinology 87: 1218-1227, 1970

113. Nagataki, S.:
Effect of excess quantities of iodide.
in: Greep, R.O., Astwood, E.B.: Handbook of Physiology, Sect. 7, Endocrinology: Vol. III -
Thyroid, American Physiological Society, Washington
D.C. 1974
114. Nathanielsz, P.W., Comline, R.S., Silver, M., Thomas, A.L.:
Thyroid function in the foetal lamb during the
last third of gestation.
Endocrinol. 58: 535-546, 1973
115. Neeb, U., Caesar, I., Krause, E.:
Passagere TSH-Erhöhung des Neugeborenen nach vaginaler Polyvinylpyrrolidon-Jod-Applikation sub partu.
Geburtsh. Frauenhk. 39: 973-974, 1979
116. Oddie, T.H., Fisher, D.A., Bernard, B., Lam, R.W.:
Thyroid function at birth in infants of 30 to 45
weeks gestation.
J. Pediatr. 90: 803-806, 1977
117. Odell, W.D., Franchimont, P.:
Principles of Competitive Protein-Binding Assays.
John Wiley and Sons Inc., New York, S. 131, 1983
118. Pisarev, M.A., Aiello, L.O.:
Molecular basis for the action of KI on thyroid
protein biosynthesis.
in: Thyroid research, S. 124-126, Robbins, J. et
al. (Hrsg.), Amsterdam
Excerpta Medica no. 378, 1976
119. Pfeuffer, W.:
Zur Resorption, Ausscheidung und Retention von
¹⁴C-markiertem Polyvinylpyrrolidon unterschiedlicher
mittlerer Molekulargewichte nach intra-
peritonealer Applikation von ¹⁴C-markiertem PVP-Jod
an der Ratte.
Inauguraldissertation, Medizinische Fachbereiche
der Freien Universität Berlin, 1983
120. Prate, F.S., Reese, L., Tevaarwerk, G.J.M. et al.:
Relation of cord blood thyroxine and thyrotropin
levels to gestational age and birth weight.
Can. Med. Ass.J. 123: 1007-10011, 1980
121. Pyati, S.P., Ramamurthy, R.S., Krauss, M.T., Pildes,
R.S.:
Absorption of iodine in the neonate following
topical use of povidone iodine.
J. Pediatr. 91(5): 825-828, 1977

122. Quagliana, J.M.:
Effect of topical povidone iodine (Betadine^R) on
serum protein-bound iodine.
J. Clin. Endocr. 23: 395-397, 1963
123. Radvila, A., Roost, R., Bürgi, H., Kohler, H., Studer, H.:
Inhibition of thyroglobulin biosynthesis and de-
gradation by excess iodide. Synergism with lithium.
Acta Endocrinol. (Kbh) 81(3): 495-504, 1976
124. Ranke, M., Nothjunge, J., Mentzel, H.:
Kongenitale Struma bei einem Frühgeborenen nach
Amniographie.
Monschr. Kinderheilk. 125: 941-943, 1977
125. Rastogi, G.K., Sawhney, R.C., Sinha, M.K., Thomas, Z.,
Devi, P.K.:
Serum and urinary levels of thyroid hormones in
normal pregnancy.
Obstet. Gynecol. 44: 176-180, 1974
126. Reinwein, D., Horster, F.A.:
Die autoregulative Wirkung des Jodids bei der Hy-
perthyreose.
Acta Endocrinol. 53: 469-479, 1966
127. Rodesch, F., Camus, M., Ermans, A.M., Dodion, J.,
Delange, F.:
Adverse Effect of Amniotography on Fetal Thyroid
Function.
Am. J. Obstet. Gynec. 126: 723-726, 1976
128. Roti, E., Gnudi, A., Braverman, L.E., Robuschi, G.,
Emanuele, R., Bandini, P., Benani, L., Pagliani, A.,
Emerson, C.H.:
Human and blood concentrations of thyrotropin,
thyroglobulin and iodothyronines after maternal
administration of thyrotropin-releasing hormone.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 53: 813, 1981
129. Sack, J., Beaudry, M., De Lamater, P.V., Oh, W.,
Fisher, D.A.:
Umbilical cord cutting triggers hypertriiodo-
thyroninemia and non-shivering thermogenesis
in the newborn lamb.
Pediat. Res. 10: 169-175, 1976
130. Safran, M., Braverman, L.E.:
Effect of chronic douching with polyvinylpyrroli-
done-iodine on iodine absorption and thyroid func-
tion.
Obstet. Gynecol. 60: 35-40, 1982

131. Saling, E.:
A new method to decrease the risk of intrapartum infection.
J. Perinat. Med. 6: 206-211, 1978
132. Saling, E., Zöckler, R.:
Vaginal infection therapy after premature rupture of the membranes.
9. Dtsch. Kongreß für Perinat. Med. Berlin, 1979, Bd. IX
133. Sandell, E.B., Kolthoff, I.M.:
Chronometric catalytic method for the determination of micro quantities of iodine.
J. Amer. chem. Soc. 56: 1426, 1934
134. Sato, T., Suzuki, Y.:
Presence of triiodothyronine, no detectable thyroxine and reverse triiodothyronine in human milk.
Endocrinol. Japon. 26: 507-513, 1979
135. Schenck, H.U., Simak, P., Schwarz, W., Horn, D.:
Structure of povidone-iodine.
11th Int. Congress of Chemotherapy, Boston, 1979
136. Schönberger, W., Grimm, W., Emmrich, P., Gempp, W.:
Reduction of mortality rate in premature infants by substitution of thyroid hormones.
Eur. J. Pediatr. 135: 245-253, 1981
137. Schönberger, W., Grimm W.:
Transiente Hypothyreose durch jodhaltige Desinfizientien bei Neugeborenen.
Dtsch. med. Wochschr. 107: 1222-1227, 1982
138. Schönberger, W., Grimm, W., Soetdji, S., Emmrich P., Wiss, R.:
Tertiäre Hypothyreosen bei schwerkranken Früh- und Neugeborenen.
Moschr. Kinderheilk. 131(9): 641 Abstr. Nr. 86, 1983
139. Shelansky, H.A., Shelansky, M.V.:
PVP-Iodine: History, Toxicity and Therapeutic uses.
J. int. Coll. Surg. 25: 727-734
140. Sherwin, J.R., Tong, W.:
The actions of iodide and TSH on thyroid cells showing a dual control system for the iodide pump.
Endocrinology 94: 1465-1474, 1974

141. Sherwin, J.R.:
Development of Regulatory Mechanisms in the Thyroid-Failure of Iodide to Suppress Iodide Transport Activity.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 169: 458-462, 1982
142. Siggia, S.:
The chemistry of polyvinylpyrrolidone-iodine.
J. Am. Pharm. Ass. 46: 201-204, 1957
143. Solomon, L.M., Esterly, N.B.:
Neonatal Dermatology.
Saunders, Philadelphia (1973)
144. Sternthal, E., Lipworth, L., Stanley, B., Abreau, C., Fang, S.L., Braverman, L.E.:
Suppression of thyroid radioiodine uptake by various doses of stable iodine.
New Engl. J. Med. 303: 1083-1088, 1980
145. Strbak, V., Greer, M.A.:
Thyrotropin secretory response to thyrotropin-releasing hormone in the hypothyroid perinatal rat: further evidence of thyrotropic independence of the hypothalamus during early ontogenesis.
Endocrinology 108,4: 1403-1406, 1981
146. Strecker, H., Hachmann, H., Seidel, L.:
Der Radioimmunoassay, eine hochspezifische, extrem empfindliche quantitative Analysenmethode.
Chemiker Zeitung 103: 53-68, 1979
147. Stubbe, P., Heidemann, P.H., Schürnbrand, P., Ulbrich, R.:
Transient Congenital Hypothyroidism after Amniotography.
Europ. J. Pediatr. 135: 97-99, 1980
148. Taurog, A.:
Thyroid peroxidase and thyroxine biosynthesis.
Recent Progr. Horm. Res. 26: 189-247, 1970
149. Theodoropoulos, T., Braverman, L.E., Vagenakis, A.G.:
Thyrotropin-releasing hormone is not required for thyrotropin secretion in the perinatal rat.
J. Clin. Invest. 63: 588-594, 1979a
150. Theodoropoulos, T., Braverman, L.E., Vagenakis, A.G.:
Iodide-Induced Hypothyroidism: A Potential Hazard During Perinatal Life.
Science 205: 502-503, 1979b
151. Tonooka, N., Greer, M.A.:
Evidence that control of fetal thyrotropin secretion is independent of both fetal and maternal hypothalamus.
Endocrinology 102: 852-858, 1978

152. Trost, B.N., Buchli, R., Osterwalder, H.J., Kohler, H., König, M.P., Studer, H.:
The handling of moderately excessive iodide loads by normal and goitrous human thyroid glands.
J. Molec. Med. 4: 167-175, 1980
153. Uhrmann, S., Marks, K.H., Maisels, M.J., Friedman, Z., Murray, F., Kulin, H.E., Kaplan, M., Utiger, R.:
Thyroid function in the preterm infant: A longitudinal assessment.
J. Pediatr. 92: 968-973, 1978
154. Vagenakis, A.G., Downs, P., Braverman, L.E. et al.:
Control of thyroid hormone secretion in normal subjects receiving iodides.
J. Clin. Invest. 52: 528-532, 1973
155. Vagenakis, A.G., Rapoport, B., Azizi, F., Portnay, G.I., Braverman, L.E., Ingbar, S.H.:
Hyperresponse to thyrotropin-releasing hormone accompanying small decreases in serum thyroid hormone concentrations.
J. Clin. Invest. 54: 913-918, 1974
156. Vorherr, H., Vorherr, U.F., Mehta, P., Ulrich, J.A., Messer, R.H.:
Vaginal absorption of povidone-iodine.
J. Am. Med. Ass. 244(23): 2628-2629, 1980
157. Walfish, P.G., O'Donnell, J., Shachter, G., Franke, A.:
Screening for neonatal hypothyroidism: Comparison of neonatal dried capillary blood thyroxine (T4) to cord serum T4 and thyrotropin (TSH).
7th Internat. Thyroid Conf., Excerpta Medica, Int. Congr. Series No.361: 9-14, Boston 1975
158. Wartofski, L., Daniel, B.J., Ingbar, S.H.:
Inhibition by iodine of the release of thyroxine from the thyroid glands of patients with thyrotoxicosis.
J. Clin. Invest. 49: 78-86, 1970
159. Wartofski, L., Burmann, K.D.:
Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: "The euthyroid sick syndrome".
Endocr. Rev. 3: 164-217, 1982
160. Wolff, J., Chaikoff, I.L.:
Plasma inorganic iodide as a homeostatic regulator of thyroid function.
J. Biol. Chem. 174: 555-564, 1948a
161. Wolff, J., Chaikoff, I.L.:
The inhibitory action of excessive iodine upon the synthesis of diiodothyrosine and of thyroxine in the thyroid gland of the normal rat.
Endocrinology 43: 174-179, 1948b

162. Wolff, J., Chaikoff, I.L., Goldberg, R.C., Meier, J.R.:
The temporary nature of the inhibitory action of
excess iodide on organic iodine synthesis in the
normal thyroid.
Endocrinology 45: 504-514, 1949
163. Wolff, J.:
Iodide goiter and the pharmacologic effects of
excess iodine.
Americ. J. Med. 47: 101-124, 1969
164. Wolff, J.:
Physiological aspects of iodide excess in relation
to radiation protection.
J. Molec. Med. 4: 151-165, 1980
165. Wu, S.Y., Klein, A.H., Chopra, I.J., Fisher, D.A.:
Alterations in tissue thyroxine-5'-monodeiodinating
activity in perinatal period.
Endocrinology 103: 235-239, 1978
166. Wuilloud, A., Kehrer, B.H., Zuppinger, K.A., Bussi, E.:
Erworbene Hypothyreose bei einem Neugeborenen durch
Anwendung einer jodhaltigen Salbe.
Z. Kinderchir. 20: 181-184, 1977
167. Zabransky, S.:
Hypothyreose-Screening bei Neugeborenen durch
radioimmunologische Thyreotropinbestimmung.
Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore
1976
168. Zöckler, M., Saling, E., Helge, H., Grüters, A.:
Infektionsprophylaxe sub partu mit PVP-Jod:
Einflüsse auf das TSH-Screening.
Perinatale Medizin VIII: 318-319, 1979

7. Anhang

Das umfangreiche Datenmaterial ist im einzelnen im Endokrinologischen Labor der Kinderklinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin einzusehen.

Tab. 7.1 TSH, T4, FT4, T3 und rT3-Konzentrationen im Serum und Jodkonzentrationen im Urin bei 66 PVP-Jod-exponierten Neugeborenen und 18 Neugeborenen der Kontrollgruppe (Gewichtseinheit/Volumen) n.s. = nicht signifikant

NEUGEBORENE									
Nabelschnurblut				3. Lebenstag		5. Lebenstag			
	PVP-J-G.	Kontrollg.	PVP-J-G.	Kontrollg.	PVP-J-G.	Kontrollg.	PVP-J-G.	Kontrollg.	
TSH (µE/ml)	m 7.9 n 65	7.6 4.7-18.7 18	13.8 3.5-33.9 36	4.3 1.4-16.2 18	8.0 1.3-43.3 63	2.0 0.7-9.7 18			
	p	n.s.	<0.001	<0.001		<0.001			
T4 (µg/dl)	m 9.5 n 65	10.7 7.6-13.3 18	13.7 5.5-22.5 36	18.1 12.8-20.2 18	13.8 1.1-21.5 62	16.3 12.4-20.8 18			
	p	<0.05	<0.001	<0.001		<0.05			
FT4 (ng/dl)	m 1.6 n 65	1.85 1.3-2.3 18	2.3 1.0-3.7 35	3.1 1.75-3.5 18	2.4 0.6-3.7 60	2.7 2.2-3.4 17			
	p	<0.01	<0.001	<0.001		n.s.			
T3 (ng/ml)	m 0.37 n 40	0.58 0.27-0.91 18	1.26 0.67-2.28 13	1.44 0.95-2.03 17	1.4 0.39-2.9 35	1.66 0.79-2.32 17			
	p	<0.001	n.s.	n.s.		n.s.			
rT3 (ng/ml)	m 2.35 n 33	3.11 1.34-3.84 17	1.77 1.1-2.3 23	2.7 1.59-5.31 10	1.38 1.0-2.37 27	2.17 1.58-3.7 13			
	p	n.s.	<0.001	<0.001		<0.001			
J/Urin (µg/dl)	m 175 n 63	3.8 1.5-12.5 18	-	-	30.0 1.2-425 63	2.75 1.0-13.5 17			
	p	<0.001				<0.001			

Tab. 7.2 T4, FT4, T3, rT3 und Jod-Konzentrationen bei den Neugeborenen (wie in Tab. 7.1), in molaren Einheiten

		NEUGEBORENE					
		Nabelschnurblut		3. Lebenstag		5. Lebenstag	
		PVP-J-G.	Kontrollg.	PVP-J-G.	Kontrollg.	PVP-J-G.	Kontrollg.
TSH s. Tab. 7.1							
T4	m	122,6	138,0	176,7	233,5	178,0	210,3
	(nmol/l) r _n	64,5-179,3	98,0-171,6	71,0-290,3	165,1-260,6	14,2-277,4	160,0-268,3
	n	65	18	36	18	62	18
	p	<0,05		<0,001		<0,05	
FT4	m	20,6	23,9	29,7	40,0	31,0	34,8
	(pmol/l) r _n	11,6-29,7	16,8-29,7	12,9-47,7	22,6-45,2	7,7-47,7	28,4-43,9
	n	65	18	35	18	60	17
	p	<0,01		<0,001		n.s.	
T3	m	0,57	0,89	1,94	2,21	2,16	2,56
	(nmol/l) r _n	0,39-0,88	0,41-1,4	1,03-3,51	1,46-3,13	0,6-4,47	1,22-3,57
	n	40	18	13	17	35	13
	p	<0,001		n.s.		n.s.	
rT3	m	3,62	4,79	2,73	4,16	2,13	3,34
	(nmol/l) r _n	2,73-6,3	2,06-5,9	1,69-3,54	2,45-8,18	1,54-3,65	2,43-5,7
	n	33	17	23	10	27	13
	p	n.s.		<0,001		<0,001	
J/Urin	m	13,79	0,3	-	-	2,36	0,22
	(μmol/l) r _n	0,2-204,9	0,12-0,99	-	-	0,10-33,5	0,08-1,06
	n	63	18	-	-	63	17
	p	<0,001				<0,001	

Tab. 7.3 TSH, T4, FT4, T3 und rT3-Konzentrationen im Serum und Jodkonzentrationen im Urin bei 66 PVP-Jod-behandelten Müttern und bei 18 Müttern der Kontrollgruppe (Gewichtseinheit/Volumen) n.s. = nicht signifikant

		M Ü T T E R					
		Geburt		3. Lebenstag		5. Lebenstag	
		PVP-J-G.	Kontrollg.	PVP-J-G.	Kontrollg.	PVP-J-G.	Kontrollg.
TSH (μ E/ml)	m	2.7	2.6	3.4	1.7	1.9	1.5
	n	65	18	63	16	59	18
	p	n.s.			<0.001		<0.05
T4 (μ g/dl)	m	11.8	14.35	11.25	13.05	12.5	13.45
	n	65	18	62	16	60	18
	p	<0.01			<0.05		<0.05
FT4 (ng/dl)	m	1.5	1.7	1.35	1.65	1.6	1.8
	n	61	18	62	16	60	18
	p	<0.01			<0.01		<0.05
T3 (ng/ml)	m	1.46	1.91	1.34	1.47	1.46	1.64
	n	41	18	39	16	39	17
	p	<0.001			n.s.		n.s.
rT3 (ng/ml)	m	0.35	0.41	0.25	0.35	0.23	0.29
	n	28	18	30	13	29	14
	p	n.s.			<0.05		<0.05
J/Urin (μ g/dl)	m	600	5.3	35.0	-	12.2	4.1
	n	23	15	14		27	16
	p	<0.001					<0.001

Tab. 7.4 T4, FT4, T3, rT3 und Jod-Konzentrationen bei den Müttern (wie in Tab. 7.3),
in molaren Einheiten

		M Ü T T E R					
		Geburt		3. Lebenstag		5. Lebenstag	
		PVP-J-G.	Kontrollg.	PVP-J-G.	Kontrollg.	PVP-J-G.	Kontrollg.
TSH s. Tab. 7.3							
T4 (nmol/l)	m	152,2	185,1	145,1	168,4	161,3	173,5
	n	83,9-259,3	208,6-277,4	87,7-294,1	131,6-233,5	94,2-274,8	145,8-265,7
	p	65	18	62	16	60	18
FT4 (pmol/l)	m	19,4	21,9	17,4	21,3	20,6	23,2
	n	11,6-27,1	16,8-28,4	9,0-32,3	16,8-27,1	14,2-28,4	19,4-33,5
	p	61	18	62	16	60	18
T3 (nmol/l)	m	2,25	2,94	2,06	2,26	2,25	2,53
	n	1,12-3,43	1,65-3,31	1,16-3,54	1,32-2,88	1,08-3,19	1,51-3,67
	p	41	18	39	16	39	17
rT3 (nmol/l)	m	0,54	0,63	0,39	0,54	n.s.	n.s.
	n	0,28-0,86	0,29-1,0	0,17-0,65	0,28-1,0	0,35	0,45
	p	28	18	30	13	29	14
J/Urin (μ mol/l)	m	47,28	0,42	2,76	-	0,96	0,32
	n	0,53-394,0	0,17-0,95	0,71-23,6	-	0,2-15,76	0,18-1,04
	p	23	15	14	-	27	16
		<0,001		<0,001		<0,001	

		Gesamt-Jod im Serum ($\mu\text{mol/l}$)		
		PVP-Jod-Gruppe	Kontrollgruppe	p
Mütter	m	2,76	0,63	<0,001
(Geburt)	r _n	0,39-14,7	0,43-1,22	
	n	41	17	
Neugeborene	m	3,74	0,70	<0,001
(NSB)	r _n	0,99-13,79	0,52-1,37	
	n	41	18	

Tab. 7.5

Molare Konzentrationen des Gesamt-Jods im Serum der Mütter bei der Geburt und im Nabelschnur-Serum ihrer Neugeborenen

Danksagung

Herrn Professor H. Helge danke ich für die freundliche Überlassung des Themas , die großzügige Möglichkeit zur Durchführung der Arbeit sowie deren anregende und kritische Diskussion.

Herrn Professor P.H. Heidemann, der die Organisation der Jodbestimmungen übernahm und die Ergebnisse mit mir diskutierte, und Herrn Ing.grad. P. Schürnband, der die aufwendigen Jodanalysen durchführte, bin ich zu großem Dank verpflichtet.

Herrn P.D. Dr. H. Meinhold und seinen Mitarbeitern danke ich für die Überlassung der Methode und das Bereitstellen eines Arbeitsplatzes zur rT3-Bestimmung sowie die ausführliche Beratung.

Die Materialgewinnung wäre ohne die aufmerksame Unterstützung durch Hebammen, Schwestern und Ärzte (insbesondere Herrn Dr. B. Weßmann), die in den geburtshilflichen Abteilungen der Frauenklinik Neukölln bzw. der Universitäts-Frauenklinik Charlottenburg tätig sind, nicht durchführbar gewesen. Ihnen allen bin ich zu großem Dank verpflichtet, ebenso wie Herrn Professor Dr. E. Saling, der die Untersuchung in der Abteilung für Geburtsmedizin der Frauenklinik Neukölln ermöglichte.

Frau R. Plättke und Herrn Professor Dr. G. Fuchs danke ich für die Beratung bei der statistischen Auswertung, Frau E. Schäfer für das Anfertigen der Fotografien und Frau I. Jung-hans für die Hilfe bei der graphischen Gestaltung der Arbeit.

Den technischen Assitenten im Endokrinologischen Labor der Universitätskinderklinik, Frau B. Tippel, Frau A. Bröske, Frau D. Dörfeldt und Herrn M. Marzinzig, danke ich für die Anleitung zur Durchführung der Hormonbestimmungen.

Meinen ganz besonderen Dank möchte ich Frau Dr. A. Grüters aussprechen, die die Durchführung dieser Untersuchung stets aktiv, kompetent und freundschaftlich betreute.

Lebenslauf

11.12.1957	geboren in Berlin als Tochter von Reimar und Sigrid l'Allemand, geb. Heinemann
1964-1968	Besuch der Evangelischen Grundschule Berlin-Charlottenburg
1968-1976	Besuch des Französischen Gymnasiums zu Berlin
13.10.1976	Reifeprüfung
1977-1983	Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin
17.10.1983	Abschluß des Studiums mit dem Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1980-1983	Studentische Hilfskraft an der Kinder- klinik und Poliklinik der Freien Univer- sität Berlin, Kaiserin Auguste Victoria Krankenhaus
seit 1.12.1983	Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Abteilung für Klinische Physiologie, Klinikum Steglitz, Freie Universität Berlin



